

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

(2)

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

CHARVEIN

Laurence

Ancien E.H.P.

née le 13 avril 1939 à CAUDERAN - 33

Présentée et soutenue publiquement le 19

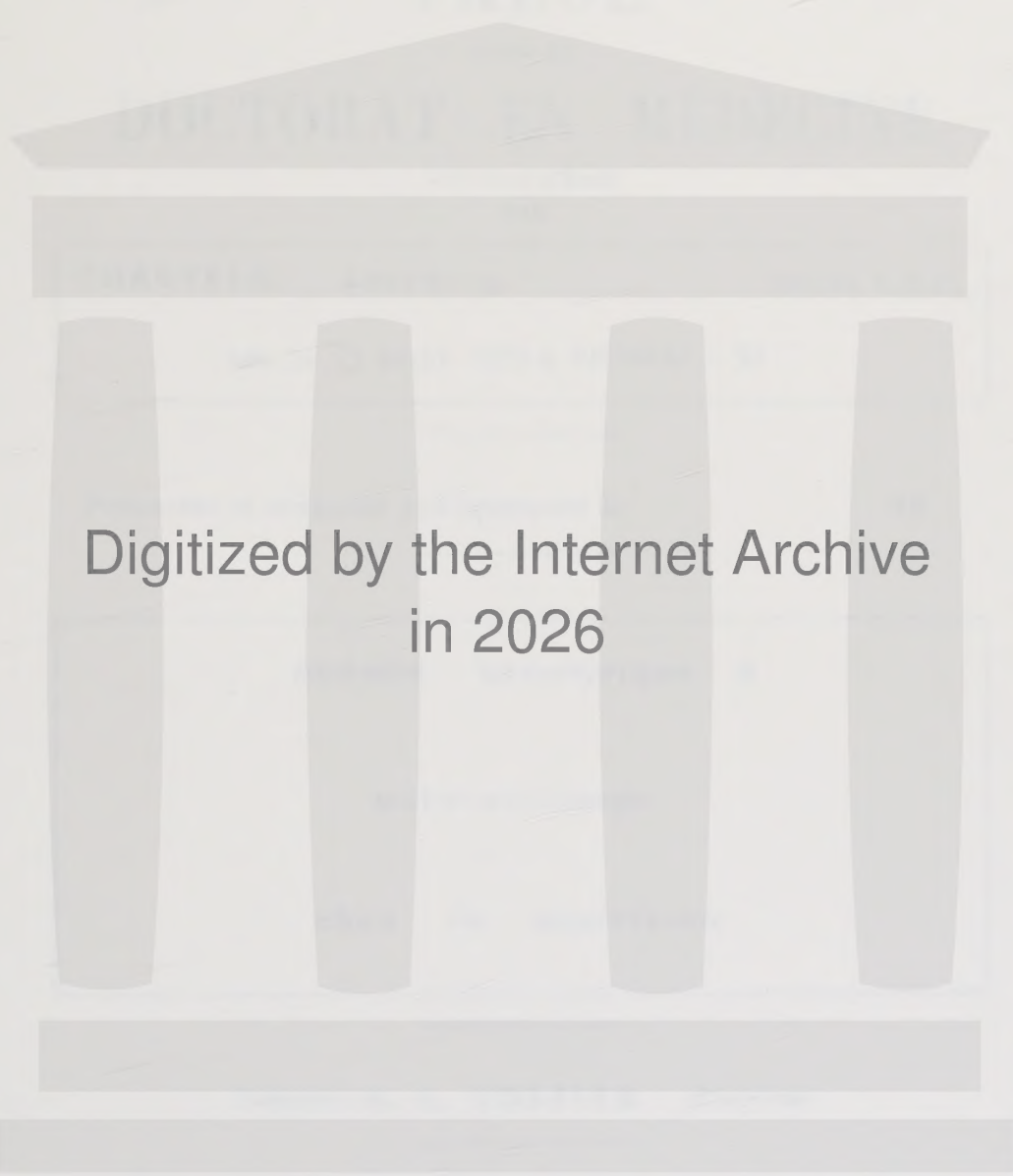
Anémie hémolytique à

auto-anticorps

chez le nourrisson

Président : **M. A. ROSSIER** Professeur

(1) Indiquer le millésime de l'année civile au cours de laquelle la thèse a été soutenue.
(2) Le numéro de la thèse sera porté par le service de la Bibliothèque après soutenance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550205_0003

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

(2)

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

CHARVEIN Laurence

Ancien E.H.P.

née le 13 avril 1939 à CAUDERAN - 33

Présentée et soutenue publiquement le 19

Anémie hémolytique à

auto-anticorps

chez le nourrisson

Président : **M. A. ROSSIER** Professeur

(1) Indiquer le millésime de l'année civile au cours de laquelle la thèse a été soutenue.
(2) Le numéro de la thèse sera porté par le service de la Bibliothèque après soutenance.

UNIVERSITY OF ALBANY STATE COLLEGE OF TEACHER EDUCATION

THESIS

DOCTORAL EXAMINATION

UNIVERSITY OF ALBANY
STATE COLLEGE OF TEACHER EDUCATION
DOCTORAL EXAMINATION

UNIVERSITY OF ALBANY
STATE COLLEGE OF TEACHER EDUCATION
DOCTORAL EXAMINATION

UNIVERSITY OF ALBANY
STATE COLLEGE OF TEACHER EDUCATION
DOCTORAL EXAMINATION

UNIVERSITY OF ALBANY
STATE COLLEGE OF TEACHER EDUCATION
DOCTORAL EXAMINATION

UNIVERSITY OF ALBANY
STATE COLLEGE OF TEACHER EDUCATION
DOCTORAL EXAMINATION



UNIVERSITY OF ALBANY
STATE COLLEGE OF TEACHER EDUCATION
DOCTORAL EXAMINATION

A MES PARENTS

Auxquels je dois tout,

Avec toute mon affection

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur A. ROSSIER
Médecin des Hôpitaux de PARIS
Professeur de Pédiatrie à la
Faculté de Médecine de PARIS

Il a accepté la présidence de notre thèse
Il nous a accueilli avec bienveillance dans
son service
Il nous a suggéré le sujet de cette thèse et
guidé pas à pas dans notre travail

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé SALMON

Ses travaux font autorité
Qu'il trouve ici l'expression
De notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Docteur SAINT PAUL
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Directeur du Centre de Transfusion Sanguine
De Versailles

A Monsieur le Docteur CHASSAIGNE
Directeur Adjoint du
Centre de Transfusion Sanguine
De Versailles

Pour l'aide généreuse
Apportée à la réalisation de notre travail

Avec toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur R. CALDERA
Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Ex-Chef de Clinique de la Faculté de Paris
Pédiatre à l'Hôpital SAINT VINCENT DE PAUL

En témoignage de ma vive reconnaissance.

A Mes Maitres d'Externat

A mes Amis

I N T R O D U C T I O N

Dans ce travail, nous décrivons l'observation d'un nourrisson de 6 mois atteint d'anémie hémolytique acquise à auto-anticorps.

L'anémie hémolytique acquise se définit par une diminution de la durée de vie des hématies pour des raisons autres qu'une altération congénitale des érythrocytes eux-mêmes.

Ce fait peut être le résultat de mécanismes variés et trois types d'anémie hémolytique peuvent être distingués :

- 1^{er} type : l'anémie hémolytique domine le tableau clinique et son étiologie reste mystérieuse, d'où le terme d'anémies hémolytiques idiopathiques ou primaires.
- 2^{ème} type : l'anémie hémolytique domine ou non le tableau clinique mais elle s'intègre dans un syndrome pathologique (infection, lupus érythémateux disséminé, réticulo-sarcome). Ce sont les anémies hémolytiques symptomatiques ou secondaires.
- 3^{ème} type : l'hémolyse fait suite à l'ingestion ou à l'exposition à des produits toxiques (chimiques, médicamenteux, venin, végétaux, brûlures, gerçures, prothèses cardiaques).

Le type le plus important d'anémies hémolytiques acquises est celui où s'observent des auto-anticorps actifs contre les propres globules rouges du sujet. Ces anémies sont appelées auto-immunes.

Nous laisserons de côté les anémies hémolytiques dues à des iso-anticorps (anémies hémolytiques du nouveau-né, accident indirect de la transfusion) pour étudier les anémies hémolytiques immunologiques dues à des auto-anticorps.

Parmi celles-ci, les anémies hémolytiques acquises primitives du jeune enfant occupent une place importante. Elles posent au médecin d'enfant d'angoissants problèmes diagnostiques et thérapeutiques d'urgence.

Les progrès de l'immuno-hématologie ont permis de mieux cerner leur mécanisme et par conséquent leur diagnostic.

H I S T O R I Q U E

INDIVIDUALISATION DU SYNDROME

HAYEM, en 1898 est généralement reconnu comme celui ayant donné la première description d'anémie hémolytique acquise sous le titre de "Ictère infectieux chronique splénomégalique".

DONAT et LANSTEINER en 1904, décrivent l'hémoglobinurie paroxystique a frigore

C'est en France que les premières observations ont suggéré qu'une anémie hémolytique pouvait être causée par le développement d'auto-anticorps. En effet,

WIDAL, ABRAMI et BRULE en 1908, décrivent pour la première fois l'ictère hémolytique acquis dont ils soulignent les caractères propres.

LEGENDRE et BRULE en 1909 différencient les anémies hémolytiques congénitales des acquises.

CHAUFFARD et TROISIER puis CHAUFFARD et VINCENT en 1909, décrivent les ictères hémolysiniques et l'hémoglobinurie hémolysinique chez des patients atteints d'anémies hémolytiques très intenses in vivo.

Ces premières études, remarquables, ont solidement établi le concept d'anémie hémolytique, et 30 ans passeront sans apporter de progrès dans l'étude des anémies hémolytiques auto-immunes.

REGAIN D'ACTUALITE

1925 LEDERER décrit six cas d'anémie hémolytique aigüe probablement d'origine infectieuse, guérissant de façon inespérée grâce à des transfusions. Aucune étude immunologique n'est pratiquée.

1938 DAMESHEK et SCHARWITZ reproduisent expérimentalement l'ictère hémolytique en injectant un sérum antiglobulaire à l'animal. Ils étudient 100 cas d'anémie hémolytique aigüe ou subaigüe publiés en 1907 et 1940, et leurs conclusions ont le mérite d'attirer l'attention sur l'étiologie humorale possible de la sphérocytose

Ils décèlent la présence d'héolysines anormales dans le sérum de patients souffrant d'anémie hémolytique acquise

LA PERIODE ACTUELLE

- 1937 La découverte du facteur rhésus par LANDSTEINER provoque un nouvel essor des techniques immunologiques.
- 1944 COOMBS, MOURANT et RACE mettent au point un test permettant la mise en évidence d'anticorps incomplets par des procédés indirects. Ce test provoque un renouveau immunologique.
- 1946 BOORMAN, DOOD, LOOTIT et MOLLISON prouvent que le test de Coombs est positif chez bon nombre de malades présentant une anémie hémolytique idiopathique alors qu'il est négatif chez des malades souffrant d'anémie hémolytique congénitale ou d'autre étiologie.
- 1947 MORTON et PICKLES découvrent que l'enzyme trypsine augmente la susceptibilité des globules rouges humains à certains anticorps.
- Cette technique, associée au Test de Coombs, a permis de mieux connaître la pathogénie des anémies hémolytiques acquises, en révélant la présence d'anticorps incomplets là où les autres techniques s'étaient avérées insuffisantes. C'est à DACIE et SCHUBOTHE que l'on doit l'individualisation de la maladie des agglutinines froides.
- 1950 Découverte thérapeutique importante : DAMESHEK et GARDNER proposent comme traitement :
ACTH et CORTISONE
- 1956 A. WIENER démontre que l'anticorps agglutinant de la maladie des agglutinines froides est doué de spécificité vis à vis d'un antigène de groupe I présent dans la presque totalité des humains.
- de 1953 à 1963 W. WIENER et collaborateurs démontrent que l'anticorps incomplet des anémies hémolytiques avec auto-anticorps est souvent doué d'une spécificité anti e, et toujours d'une spécificité vis à vis d'antigènes apparentés aux antigènes du système rhésus.
- En 1963 LEVINE et collaborateurs démontrent que l'anticorps de l'anémie paroxystique a frigore est également doué d'une spécificité de groupe sanguin (anti P + M (Tja)).

et de l'augmentation de la fragilité globulaire.

1965 MOLLISSON et collaborateurs tenant compte des caractères sérologiques de l'anticorps, de sa quantité et de la fixation simultanée de complément montrent qu'il existe des relations étroites entre ces variables et le degré d'hémolyse in vivo.

1966 SALMON et collaborateurs ont fait une étude systématique du type de l'immuno-globuline (immuno-globuline G, immunoglobuline M, immuno-globuline A) fixée sur les hématies en présence ou en absence de complément (C') conduisant à une nouvelle classification des anémies hémolytiques auto-immunes.

RESUME DE L'OBSERVATION DE CORINE C... NEE LE 20.9.1963

Enfant adressé par le Docteur PENNEQUIN dans le service le 16 mars 1964 âgée de 6 mois pour anémie hémolytique probable.

ANTECEDENTS

Familiaux :

- originaires de l'Aisne
- Père 35 ans, Mère 28 ans, bien portants
- 1 enfant de 8 ans bien portant.

Personnels :

- grossesse normale sans incident
- accouchement déclenché à 8 mois $\frac{1}{2}$ pour convenances personnelles par Quinine.
- travail normal ; a crié aussitôt PN = 3 810 g
- pas de pâleur notée ni d'ictère
- allaitement : sein pendant 3 mois puis Gallia Sec 4 repas depuis l'âge de 5 mois.

Pathologiques :

Rhinopharyngite banale en janvier traitée par Infangyl, suppositoires de Camphopneumine ordinaire, gouttes nasales de Stillargol.

HISTOIRE DE LA MALADIE

C'est vers le début de février 1964, alors que l'enfant est âgée de 4 mois $\frac{1}{2}$ que les parents notent la pâleur de Corine, son asthénie, son teint un peu jaune (subictère ?)

Le 21 février :

Les urines seraient foncées, rougeâtres.

Le 23 février :

Il existe une fièvre à 40° avec urines foncées. Le subictère et la pâleur sont alors indiscutables.

Le 26 février :

L'enfant est hospitalisée à Saint Quentin (Docteur PENNEQUIN) où l'on note :

- fièvre à 39°
- pâleur cutanée nuqueuse importante

L'examen clinique est négatif : rate, foie sont normaux. Il n'y a pas de signe hémorragique. Les urines "bière brune" ont gardé cette teinte pendant une huitaine de jours.

D'enblée, il existe :

- une anémie importante à 1.750.000 pH = 4 %
- une leucocytose à 5.900 avec neutropénie franche (4 à 12 %)
- la bilirubine est inférieure à 15 mg (?)
- le Coombs direct fait à Saint Quentin est négatif.

Le myélogramme montre une moelle riche en érythroblastes (70 %), une maturation satisfaisante dans la série granulocytose.

Une enquête immuno-hématologique faite par le Docteur DAUSSET montre :

- un test de Coombs positif au 1/5
- pas d'agglutinines froides
- mais agglutinines à 37 positives

Durant un séjour à Saint Quentin, Corine est anémique malgré plusieurs transfusions. La persistance de cette anémie et la neutropénie associées à ces désordres immunologiques conduisent à une corticothérapie dont on connaît mal les doses et la durée.

C'est pour préciser une étiologie que l'enfant est admise dans le service.

A SON ARRIVEE LE 16 MARS 1964,

on se trouve en présence d'une enfant de 6 mois , pesant 7 500g, mesurant 68 cm.

.../...

Bon état trophique. Bon teint coloré. Pas d'ictère.
Le foie déborde d'un travers de doigt le rebord costal.
La rate déborde d'un travers de doigt le rebord costal.

Par ailleurs,

Pas d'adénopathie
Pas de signes hémorragiques.

A signaler seulement une cicatrice d'une escarre fessière.

Au point de vue hématologique :

Persistance d'une anémie aux alentours de 2.500.000 avec remontée transitoire après transfusions.

De même si la leucocytose varie autour de 5 000, la neutropénie persiste importante de 1 à 10 %. Existence à certains examens d'une "macrocytose" importante avec une fois, existence de grands mononucléaires à 3 % (le 1.4.64). Plaquettes : toujours un chiffre normal.

Les diverses ponctions médullaires

ont montré des résultats assez semblables :

- grande richesse en granulocytes avec arrêt de maturation au stade myélocytaire
- pauvreté extrême en érythroblastes avec arrêt de maturation au stade érythroblaste basophile.

Par ailleurs :

- test de Coombs direct positif au 1/40, retrouvé plusieurs fois
- anticorps anti-leucocytaire retrouvé aussi (déjà retrouvé 13 jours après la première transfusion)
- résistance globulaire normale
- bilirubine : 15 ng
- électrophorèse des protéides à 69 g/l avec 30 % de gammas
- immunoélectrophorèse montrant une importante augmentation des globulines $\gamma 2 M$ et $\gamma 2 A$
- radios du squelette normales.

On peut expliquer cet épisode initial comme une hémolyse aigüe à auto-anticorps avec lyse périphérique (comme en témoigne la fièvre, le subictère) mais aussi avec extension de l'action des anticorps à la moelle, ce qui entraîne l'érythroblastopénie.

Le même mécanisme s'étend à la lignée granulocytaire avec trouble de la maturation, granulopénie et anticorps anti-leucocytaires précoces.

De nombreuses hypothèses sont soulevées :

- anémie hémolytique à auto-anticorps <

virus
toxique
- insuffisance médullaire constitutionnelle, ou toxique, ou auto-immune
- leucose aigüe myéloblastique, mais les myélogrammes successifs ne sont pas en faveur de cette hypothèse. De plus, pas de thrombopénie.

En fait, deux surtout sont discutées :

- soit processus acquis aigu viral ou toxique, mais les recherches faites par le Professeur CHANY n'ont pas permis de mettre en évidence un virus
- soit processus constitutionnel touchant les deux lignées rouge et blanche.

La corticothérapie, commencée à Saint Quentin, est poursuivie à la dose de 1 puis 2 ng/Kg jusqu'au 22 avril et cessée en raison de son inefficacité, puis remplacée du 20 avril au 4 mai par 20 unités d'Acth, puis reprise le 5 mai à la dose de 2,5 ng/Kg.

Malgré ce traitement, la chute des globules rouges oblige à deux transfusions.

Du 19 mai au 2 juillet :

L'enfant est hospitalisée chez le Professeur JEAN BERNARD. Les examens montrent :

SANG :

persistance d'une anémie importante, avec 0 % de réticulocyte
leucopénie à 2.600 avec 5 % de polymorphonucléaires neutrophiles
thrombocytose normale
bilirubine : 8 ng

MOELLE peu riche

6 % d'érythroblastes
23 % lymphocytes
19 % myéloblastes, 27 % promyélocytes et 6 % seulement de polymorphonucléaires
mégacaryocytes rares.

IMMUNOLOGIE

- Coombs direct reste positif
- électrophorèse des protéides normale
- recherche facteur antinucléaire positive au 1/100è.

AUTRES EXAMENS

- Splénoграмme de richesse moyenne : myélocytaire et plasmocytaire
- Réaction de Waler Rose et Latex négatifs
- Etude isotopique par le radiofer 59 : incorporation globulaire maximum de 1,2 % ce qui fait un taux inférieur à celui des plus grandes aplasies
- La durée de vie des hématies mesurée directement par le Cr 51 n'a pu être suivie que 8 jours, une transfusion étant devenue indispensable. Mais les chiffres étaient modérément disséminés et de toute façon pas ceux d'une grande hémolyse acquise; et en conclusion "image superposable" à celle

.../...

d'un Blackfan-Diamond ou d'une tumeur thymique de l'adulte avec érythroblastopénie.

- l'image thoracique ne montrait pas de thymus anormalement gros.

DISCUSSION

L'éventualité d'une insuffisance médullaire toxique ou non est éliminée sur les myélogrammes successifs et l'absence de thrombopénie.

Trois grands groupes d'affections sont discutés :

- 1 - hémopathie maligne de type leucose aigüe éliminée
- 2 - affection constitutionnelle touchant les deux lignées rouge et blanche peu probable
- 3 - une maladie immunologique avec bicytopénie;

cette dernière réunissant le plus d'arguments positifs :

- Coombs positif à plusieurs reprises
- auto-agglutination des hématies,

mais pourquoi l'érythroblastopénie ? Atteinte immunologique ou épuisement médullaire ? .

EVOLUTION

Le 3 juillet 1964, l'enfant est donc de nouveau de retour à Saint Vincent de Paul. Les examens sont inchangés mais la numération formule pratiquée montre, pour la première fois , une thrombopénie à 80.000

GR = 3.940.000

GB = 6.600 avec 40 % de polymucléaires

Rapidement, cette thrombopénie va encore s'accroître et se traduire par du purpura le 11/7/64

Le 30 juillet —————> 20.000

Celui-ci va entraîner la mise en route d'un traitement important au Cortancyl : 45 mg (5mg/Kg). Sous son action, on voit :

- 1 - les plaquettes remonter progressivement
- 2 - surtout les réticulocytes augmenter de façon importante et atteindre 10 % le 16.7, 12 % le 24.7.

Le cortancyl est progressivement baissé puis transitoirement remonté au cours d'une rechute transitoire du nombre des plaquettes.

Parallèlement à la baisse du cortancyl, il existe une baisse

des réticulocytes (3,5 % le 6.8. , 0,2 % le 17.8.) si bien que le 23.9, les globules rouges qui s'étaient maintenus pendant tout l'été autour de 3.500.000 sont tombés à 2.400.000 nécessitant une nouvelle transfusion.

Test de Coombs = négatif

Anticorps antileucocytes = positif à la consommation de l'antiglobuline

Si bien qu'actuellement, début octobre 1964, après une évolution de 8 mois :

- lignée blanche redevenue normale avec 5 700 GB et 43 % PN
- lignée plaquettaire normale avec mégacaryocytes normaux
- GR : persistance d'une anémie avec érythroblastopénie.

L'enfant est alors sous 10 mg de Cortancyl 6 jours sur 7.

Une nouvelle moelle faite le 7 octobre montre une régénération de la série rouge avec 32,8 % d'érythroblastes et augmentation à 2 % des réticulocytes dans le sang circulant.

NOUVELLE HOSPITALISATION LE 16.10.64

Anémie	2.100.000	
Leucopénie	1.600	18 % de polynucléaires
Plaquettes	200.000	

La correction espérée de l'anémie ne s'est pas faite. Une leucopénie est apparue

Moelle : 26 % granulocytes
11 % normoblastes
62,5 leucocytes hyalins

Elle reçoit deux transfusions et sort avec un traitement de Cortancyl 20 mg par jour 5 jours par semaine.

A la sortie : 4.350.000 GR
3.500 GB

Numérations successives faites en consultation :

26 octobre : 4.850.000 G.R.
5.000 G.B. 0 poly

30 octobre : 4.400.000 G.R.
2.500 G.B. 38 % de polynucléaires
neutrophiles
195.000 Plaquettes

.../...

HOSPITALISATION LE 14.11.1964

3.650.000 G.R.
600 G.B. dont 25 % de polymucléaires neutrophiles
250.000 Plaquettes

On note des furoncles de la région périanale.

Le cortancyl est augmenté à 30 mg par jour

Le 18.11.64 :

3.700.000 G.R.
4.800 G.B. dont 46 % de polymucléaires neutrophiles

Sortie avec 25 mg de Cortancyl 5 jours par semaine.

Le Cortancyl est baissé très progressivement puis arrêté le 29 avril 1965 soit au bout de 14 mois d'évolution.

CONSULTATION

Le 5 juillet 1965 l'enfant consulte. Tout semble rentré dans l'ordre : son examen somatique est parfaitement normal, la numération formule est normale.

HOSPITALISATION

le 17 juillet 1965

L'enfant est pâle, fatiguée ; ses urines sont foncées, sa rate est palpable.

Numération formule :

G.R. 2.700.000	Hémoglobine 54 %	Valeur globulaire 0,96
G.B. 7.200		
Réticulocytes 8,9 %		
Plaquettes 200.000		

Le test de Coombs est toujours positif .

Mais dès le premier examen, les réticulocytes sont élevés et il n'y a pas d'érythroblastopénie.

En dehors du Coombs positif, les autres recherches d'anticorps sont négatives et on note une baisse très importante du taux des facteurs antinucléaires.

.../...

Tout rentre dans l'ordre en quelques jours :

20 mg pendant 8 jours
Cortancyl 15 mg pendant 15 jours
15 mg 5 jours sur 7 jusqu'en septembre.

6.8.65 : Numération formule sanguine

4.100.000 G.R.	22 % de réticulocytes
7.300 G.B.	dont 40 % de polymucléaires neutrophiles

Cet épisode s'est présenté comme une atteinte exclusive de la lignée rouge sous forme d'anémie hémolytique à auto-anticorps au sens habituel, périphérique du terme. A noter l'extrême rapidité de la remontée des globules rouges sous corticothérapie.

Depuis, la corticothérapie a été à nouveau diminuée progressivement et arrêtée le 1er décembre 1965.

L'enfant est actuellement normale cliniquement et hématologiquement.

Dernière numération formule le 20.3.68

4.100.000 G.R.		
6.500 G.B.	_____	polymucléaires neutrophiles 70 %
350.000 Plaquettes		polymucléaires éosinophiles 3 %

EN RESUME

Il s'agit d'un nourrisson de 6 mois, du sexe féminin, sans aucun antécédent pathologique, qui a brutalement présenté une anémie avec érythroblastopénie et une neutropénie avec arrêt de la maturation au stade myélocytaire.

Test de Coombs positif
Anticorps anti-leucocytaires positifs

5 mois plus tard, apparition d'une thrombopénie et de purpura

Après 8 mois d'évolution : réparation du syndrome hématologique.

2^{ème} rechute à 8 mois $\frac{1}{2}$ d'évolution : anémie et leucopénie

3^{ème} rechute à 9 mois $\frac{1}{2}$ d'évolution : leucopénie

4^{ème} rechute 15 mois après la poussée initiale : anémie hémolytique à auto-anticorps au sens périphérique du terme.

Le test de Coombs a toujours été positif.

La corticothérapie, entreprise dès le début de la maladie a été arrêtée, puis reprise à chaque rechute.

Depuis le 1er décembre 1965, l'enfant est sans traitement, et il semble que l'on puisse parler de guérison.

COMMENTAIRES DE L'OBSERVATION DE CORINE C...

On est en présence d'une anémie hémolytique à auto-anticorps avec pancytopenie ou plus exactement d'une maladie hématologique qui a frappé les trois lignées au cours du temps.

Deux points sont à étudier :

1) analyse du mécanisme des désordres hématologiques :

- A - Topographie à la fois périphérique et centrale des cytopénies
- B - Origine immunologique

2) problèmes nosologiques.

MECANISME DES DESORDRES HEMATOLOGIQUES

A - TOPOGRAPHIE A LA FOIS PERIPHERIQUE ET CENTRALE DES CYTOPENIES

1) l'anémie

L'anémie a été le phénomène le mieux étudié, ceci à la fois à cause de la grande durée d'évolution de l'anémie dans cette observation, mais aussi à cause du plus grand nombre d'examen complémentaires valables, possibles pour cette lignée sanguine.

Le début de la maladie est tout à fait celui d'une hémolyse aigüe : ictère à bilirubine libre, érythroblastose médullaire certain.

D'autre part, lors d'un épisode récent, nous avons assisté à une poussée d'anémie hémolytique dans son expression habituelle avec réticulocytose élevée.

L'absence de toute cause décelable, le mode de début, la présence d'un test de Coombs fortement positif conduisent au diagnostic d'anémie hémolytique à auto-anticorps cancéreux. Mais alors que le test de Coombs reste fortement positif, toute une

partie de l'évolution se présente comme une anémie "aregenerative" avec réticulocytopénie et érythroblastopénie.

Un certain nombre d'arguments conduisent à considérer cette évolution, non comme une "insuffisance médullaire" au sens habituel, mais comme une modalité particulière d'anémie hémolytique avec atteinte à la fois périphérique et centrale d'origine immunologique. Cette interprétation repose sur des arguments tirés de l'observation elle-même et sur des arguments tirés de l'étude de la littérature.

- arguments tirés de l'observation :

Ces arguments sont les suivants :

a) deux épisodes hémolytiques de type classique ont "encadré" l'épisode d'érythroblastopénie. Pendant la période d'érythroblastopénie le frottis médullaire était riche avec des aspects de blocage frappant la lignée granulocytaire, qui ne se rencontrent pas dans les insuffisances médullaires idiopathiques.

b) l'étude du métabolisme du fer par le fer 59 a révélé une incorporation globulaire du fer pratiquement nulle. Or une telle atteinte de l'incorporation globulaire du fer ne se rencontre que dans les affections de type anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

c) le test de Coombs est resté constamment et fortement positif pendant toute la durée de l'évolution.

d) enfin l'étude de l'évolution a montré une très nette réactivité à la corticothérapie : il n'y a que dans une anémie de BLACKFAN-DIAMOND qu'on pouvait voir une telle réponse, mais pas dans une insuffisance médullaire idiopathique.

Tous ces arguments rendent probables l'intervention à la fois centrale et périphérique d'un auto-anticorps anti-érythrocytaire.

Selon la gravité de l'atteinte centrale, cette action peut s'exprimer :

- * par une réticulocytopénie à moelle riche,
- * par un trouble de la maturation de la lignée rouge intramédullaire à différents stades
- * enfin par une érythroblastopénie.

- arguments tirés de l'étude de la littérature :

Les épisodes de réticulocytopénie au cours des anémies

hémolytiques à auto-anticorps sont connus dans la littérature. Citons les cas de CROSBY et RAPPAPORT (1956), le cas N°7 de DACIE qui concernait un enfant, le cas de OSKI et ABELSON qui concernait un jeune nourrisson.

Dans ces observations, la lignée rouge médullaire reste riche sans trouble de maturation jusqu'au stade réticulocyte.

Il existe aussi de nombreuses observations faisant état d'érythroblastopénie dans les anémies hémolytiques à auto-anticorps. Il convient de distinguer :

a) les érythroblastopénies brèves, rencontrées plus souvent dans les anémies constitutionnelles (MINKOWSKI-CHAUFFARD) que dans les anémies hémolytiques acquises. En pareil cas, une origine virale est souvent soupçonnée et d'ailleurs, dans les familles atteintes d'anémie hémolytique constitutionnelle, ces érythroblastopénies ont parfois un caractère épidémique.

b) les érythroblastopénies prolongées au cours des anémies hémolytiques à auto-anticorps. Tels sont les cas de EISEMAN et DAMESHEK, de BONHAM-CARTER, CATHIE et GASSER, de BOUSSER et collaborateurs. Une telle atteinte est signalée dans certaines anémies hémolytiques du nourrisson, tels sont les cas de MARTONI et MUSIANI, de HARLEY et DODS, de LEES.

La plupart des auteurs invoquent une action des anticorps circulants sur la moelle elle-même (EISEMAN et DAMESHEK, GASSER).

2) la leucopénie

La leucopénie a été moins bien étudiée en raison surtout d'obstacles techniques. On peut cependant noter que l'aspect de blocage de la lignée granulocytaire dans la moelle peut très bien correspondre à un trouble de production centrale d'origine primitive : c'est le cas par exemple des agranulocytoses génétiques type KOSTMANN. Mais un tel blocage peut très bien correspondre aussi à une affection immunologique : tel est par exemple le cas de l'agranulocytose au pyrimidon où l'agranulocytose est le résultat d'une cytolysse à la fois périphérique et centrale par sensibilisation au pyrimidon.

La variabilité du nombre des granulocytes, la présence d'anticorps anti-leucocytaires est également un argument en faveur d'une origine immunologique. Il faut souligner l'extrême

fréquence des iso-anticorps antileucocytaires post-transfusionnels. Mais ici les anticorps anti-leucocytaires ont été décelés très tôt après la première transfusion. Il serait évidemment intéressant de démontrer que les anticorps anti-leucocytaires isolés ont bien les caractères d'un auto-anticorps, mais ceci est très difficile à réaliser.

3) la thrombopénie transitoire

L'extrême brièveté de l'épisode thrombopénique n'a pas permis de l'étudier complètement. On peut toutefois remarquer que sur tous les myélogrammes pratiqués, la lignée mégacaryocytaire était soit normale, soit légèrement diminuée. Malheureusement, il n'a pas été pratiqué de myélogramme pendant l'épisode thrombopénique. S'il y a eu mégacaryocytopénie, ce qui est possible, elle a de toute façon été très brève et cette brièveté même est un argument pour une action centrale d'origine immunologique. Cependant, des anticorps anti-plaquettaires n'ont pu être mis en évidence.

Mais la recherche des anticorps anti-plaquettaires est délicate et d'autre part, les plaquettes peuvent très bien avoir été lysées par les anticorps anti-leucocytaires (antigénicité commune entre leucocytes et plaquettes).

B- ORIGINE IMMUNOLOGIQUE DES CYTOPENIES OBSERVEES

L'origine immunologique des cytopénies observées, qui vient déjà d'être partiellement discutée, est extrêmement probable devant le grand nombre d'anticorps qui ont été isolés.

Presque toujours le test de Coombs a été positif (auto-anticorps chauds).

Lorsqu'il était négatif, d'autres techniques plus fines ont révélé la présence constante d'anticorps anti-érythrocytaire s. Les anticorps anti-leucocytaires ont été isolés et nous avons de fortes raisons de penser qu'il s'agissait d'anticorps d'auto-anticorps.

Enfin, dernier argument et très important, en faveur d'une affection immunologique, des anticorps anti-mucléaires ont été décelés par la méthode d'immuno-fluorescence et étaient présents à des taux très élevés indiscutablement pathologiques chez l'enfant où l'on ne rencontre guère un tel taux d'anticorps anti-mucléaires que dans le lupus érythémateux disséminé.

D'autres auto-anticorps ont été recherchés (anticorps anti-estomac) ces recherches ont été négatives. La recherche d'anticorps anti-thyroïdiens et d'anticorps anti-muscle n'a pas été pratiquée.

Enfin, l'immuno-électrophorèse a révélé, comme il est habituel au cours des anémies hémolytiques aiguës, des perturbations des immunoglobulines qui sont encore un argument indirect en faveur d'un processus immunologique.

PROBLEMES NOSOLOGIQUES

On est donc en présence d'une affection que l'on peut appeler comme certains auteurs une "immuno-pancytopénie".

A - Certains diagnostics semblent pouvoir être éliminés :

INSUFFISANCE MEDULLAIRE GLOBALE IDIOPATHIQUE OU D'ORIGINE TOXIQUE

Il n'y a aucune prise de toxique. Il n'y a jamais eu de grande pauvreté médullaire. Dans les insuffisances médullaires il existe parfois une composante hémolytique (d'ailleurs sans auto-anticorps présents) mais cette composante hémolytique reste toujours au second plan.

L'ANEMIE DE FANCONI

Outre que cette affection se manifeste rarement à cet âge, on ne trouve ici aucun élément familial, aucun ensemble malformatif évocateur, là encore, lorsqu'il existe une composante hémolytique, elle est au second plan.

ANEMIE DE BLACKFAN DIAMOND

La forme typique est bien différente. Certaines formes de l'anémie de BLACKFAN DIAMOND s'accompagnent parfois d'un certain degré de leucopénie, surtout de thrombopénie : il s'agit, en règle, de formes vues tardivement avec hémosidérose. Cette hémosidérose peut être responsable d'une activité hémolytique du système réticulo-endothélial exerçant un effet nocif sur les globules blancs et sur les plaquettes. L'hémolyse, quand elle existe, n'est pas de toute façon d'origine immunologique.

LA MALADIE DE MACHIAFAVA-MICHELLI

Cette maladie peut comporter une leucopénie, une thrombocytopénie, une pancytopénie avec hypoplasie médullaire. Elle est d'une extrême rareté chez

l'enfant, et les test de Crosby, de Ham-Dacie et le dosage de l'acétylcholinestérase érythrocytaire permettent son diagnostic.

B - Les diagnostics qui restent en présence :

1) ANEMIE HEMOLYTIQUE A AUTO-ANTICORPS CHAUDS

C'est le diagnostic de loin le plus vraisemblable. L'existence d'une érythroblastopénie prolongée, n'est pas, nous l'avons vu, un obstacle à l'établissement de ce diagnostic. Cependant, certains faits inhabituels restent à discuter :

- l'âge de début et le sexe,
- l'atteinte des autres lignées

Age de début :

L'anémie hémolytique à auto-anticorps chauds est réputée rare chez le petit enfant. Mais cependant elle n'est pas exceptionnelle. WINTROBE dans son traité, dit que l'on peut rencontrer des anémies hémolytiques à auto-anticorps de l'âge de 5 mois à l'âge de 68 ans. Avant 3 mois, les cas d'anémie hémolytique à auto-anticorps chauds paraissent cependant exceptionnels. Dans une revue récente (1965) OSKI et ABELSON citent, en plus de leurs cas, 7 cas de la littérature (2 décès).

Sexe :

Le sexe féminin paraît nettement plus atteint par les anémies hémolytiques à auto-anticorps chauds. On compte 2 sujets du sexe féminin pour 1 sujet de sexe masculin.

Atteinte des autres lignées :

L'atteinte des autres lignées est un fait connu.

2) AUTRES DIAGNOSTICS POSSIBLES

En réalité, il s'agit ici non d'autres affections, mais de formes un peu particulières d'anémies hémolytiques à auto-anticorps au cours de maladies auto-immunes.

a) la première maladie que l'on doit discuter est le lupus érythémateux disséminé.

L'association d'une tricytopenie immunologique et d'un taux élevé de facteurs antinucléaires est très évocatrice de lupus.

La recherche de cellules LE a été négative dans notre observation (mais cette recherche n'a été faite qu'une seule fois). Il est évident que cette observation pose le problème des frontières du lupus érythémateux. Si il y avait un seul autre signe en faveur du lupus, hors du domaine hématologique, le diagnostic de lupus serait porté sans hésitation.

DAMESHEK a dit que certains purpuras thrombopéniques idiopathiques pouvaient développer secondairement une anémie hémolytique puis plus tard les manifestations viscérales d'un lupus.

b) le second diagnostic que notre observation évoque est celui des tumeurs thymiques avec érythroblastopénie.

En principe, ces syndromes de tumeurs thymiques avec érythroblastopénie sont observés chez l'adulte. Ce sont en général des thymomes bénins associés à une atteinte exclusive de la lignée rouge sous forme d'une anémie aregenerative avec érythroblastopénie médullaire.

Ce syndrome bien individualisé, on remarque qu'il existe en fait, avec une fréquence, parfois une anémie hémolytique à test de Coombs positif ou bien un test de Coombs positif sans manifestation clinique (HAVARD et SCOTT), mais qu'il peut exister aussi une leucopénie et/ou une thrombopénie (8 cas cités par WINTROBE dont 2 cas de pancytopénie).

Enfin dans ces syndromes, on observe fréquemment un taux élevé d'anticorps antimucléaires. Dans la myasthénie, on observe une relative fréquence de thymomes et d'anticorps anti-muscle, mais aussi on connaît des cas avec érythroblastopénie, test de Coombs positif, anticorps anti-mucléaires, ou autres auto-anticorps.

Dans notre observation, la recherche soigneuse d'une tumeur thymique est restée négative.

Quelques faits cliniques, et de nombreux faits expérimentaux semblent indiquer que le thymus (même sans présence d'un thymome décelable) peut jouer un rôle important dans la détermination des affections hématologiques auto-immunes, affections liées entre elles par de nombreux traits communs, cliniques et biologiques.

On peut en citer un exemple récent chez l'enfant : c'est l'observation de KARAKLIS et collaborateurs (1964). Ce nourrisson présentait une anémie hémolytique à auto-anticorps chauds et toutes les thérapeutiques classiques ayant échoués, une thymectomie fut décidée. L'examen histologique du thymus a révélé la présence de cellules de la lignée plasmocytaires, fait tout à fait inhabituel que l'on retrouve seulement dans la lignée de souris néozélandaises NZB/BL de BURNET, lignée qui a une forte prédisposition génétique à l'apparition précoce d'une anémie hémolytique à test de Coombs positif.

En réalité, la thymectomie, parfois proposée, est loin d'être recommandable systématiquement dans les observations de pancytopénie rebelle, d'origine immunologique. Quelques succès ont été évidemment rapportés et parmi les cas pédiatriques, on peut noter l'observation de KARAKLIS où le thymus avait un aspect particulier. Après la thymectomie, les transfusions ne sont plus nécessaires, mais il persistait encore un processus hémolytique décelable, 10 semaines après la thymectomie, et des anomalies sérologiques 6 semaines après.

Dans le cas de WILMER et RUSSEL l'amélioration a été également notée après thymectomie : 1 mois après, les transfusions sont devenues inutiles, et 10 semaines après le test de Coombs est devenu négatif. Dans cette observation, le thymus ne montrait pas de lésion très caractéristique.

Enfin, il faut noter que les échecs après thymectomie ont également été constatés. Citons le cas de OSKI et ABELSON où, après une rémission temporaire de 4 semaines, est survenue une rechute. Dans l'observation de OSKI et ABELSON,

le thymus était d'ailleurs atrophique.

En réalité, si le thymus est capable de jouer un rôle immunologique fondamental au tout début du déclenchement de ces anémies hémolytiques ou de ces pancytopenies d'origine immunologique, son action peut très bien être limitée dans le temps, et dans cette hypothèse, l'ablation tardive du thymus peut être complètement inutile. Pour l'instant, on ne peut systématiquement recommander la thymectomie en pareil cas.

En conclusion :

Après ces discussions étiologiques, le diagnostic le plus certain est celui d'une

ANEMIE HEMOLYTIQUE A AUTO-ANTICORPS CHAUDS.

- critères cliniques : pâleur et urines foncées
hyperthermie
subictère conjonctival
- critères hématologiques : anémie à 1.750.000 GR
leucopénie à 5.900 avec neutropénie (4 à 12 %)
- critères immuno-hématologiques :
Test de Coombs positif au 1/5 , au 1/40 persistant tout
au long de l'évolution (1an)
Anticorps anti-leucocytes.

ETUDE CLINIQUE

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

A - Fréquence

Les anémies hémolytiques acquises ont été longtemps considérées comme rares au cours du premier âge. En fait, leur fréquence semble actuellement s'accroître.

La statistique de GIRAUD (1954), portant sur 100 cas du petit enfant (15 jours à 3 ans) présentant une anémie inférieure à 2.500.000 hématies, fait ressortir les faits suivants :

27 anémies sont en rapport avec une affection en cours
16 anémies font partie du tableau d'hémopathies malignes (13 leucoses)
17 sont des anémies hémolytiques : 5 de celles-ci sont des formes acquises, idiopathiques, soit 5 %

B - Survenue de cas simultanés

Quelques études font état de cas apparaissant à un court intervalle de temps chez des enfants d'une même localité, d'une même collectivité, voire d'une même famille.

L'observation la plus évidente est celle de ROSE et NAVARRO (1953). Ces auteurs décrivent 4 cas d'anémie hémolytique aiguë survenue à Leeds en l'espace de 6 jours, chez 3 filles (6 mois - 3 ans - 8 ans) et un garçon de 8 ans. L'analogie des cas fut non seulement clinique mais aussi immunologique. Aucun des enfants n'avait été en contact avec les autres.

L'hypothèse d'une étiologie infectieuse (virale vraisemblablement) est tentante mais ne peut être confirmée dans aucun des cas par les enquêtes épidémiologiques et virologiques.

C - Facteur racial et génétique

Ces cas étudiés ne font pas état d'un facteur racial particulier. Tout au plus, peut-on noter que les publications citent plus volontiers des

cas d'anémies hémolytiques auto-immunes chez les européens.

Il a été généralement admis qu'il n'y avait pas de facteur génétique à la base de la maladie. Toutefois, KISSMEYER-NEILSON, BENT-HANSEN et KIELER (1952) ont publié le cas d'une famille chez laquelle la mère et la fille avaient développé une anémie hémolytique à auto-anticorps. Cette observation est exceptionnelle mais ne peut manquer d'attirer l'attention.

A l'inverse, DACIE en 1954, rapporte le cas de deux jumelles monovitelles, dont l'une avait eu, seule, une anémie hémolytique auto-immune.

Chez l'animal toutefois, BIELSCHOWSKY, HELYER et HOVIE (1959) ont démontré que des facteurs génétiques peuvent influencer la survenue d'anémie hémolytique auto-immune.

Pour DREYFUS (1954), il existe probablement un facteur héréditaire dans la détermination de certaines anémies hémolytiques par auto-anticorps.

D - Répartition suivant les groupes sanguins

HUNT et LUCIA, en 1953, tentèrent de démontrer que les anémies hémolytiques acquises étaient plus fréquentes chez les sujets de groupe 0.

DUNSFORD et OWEN (1960) étudiant sur de plus grandes statistiques, prouvèrent que les anémies hémolytiques acquises survenaient avec une fréquence égale quelque soit le groupe.

E - Répartition saisonnière

MILLICHAPS (1952), après l'étude de 60 observations de la littérature, ne fait pas ressortir des variations significatives.

Sur les 11 cas de la thèse de MAX BERKMAN (1959), il est frappant de constater que 7 cas sont apparus au cours des 3 mois d'hiver. De même CROSBY et RAPPAPORT (1957) font état de ce fait.

F - Répartition suivant le sexe

Les deux sexes sont atteints et les conclusions des diverses statistiques sont divergentes.

MILLICHAPS (1952) et ATKINSON (1940) notent une prépondérance du sexe mâle.

Par contre, MERLI (1951), SACKS (1952), DAUSSET et MALINVAUD (1954), DAUSSET et COLOMBANI constatent une nette prépondérance féminine dans le cas d'anémie hémolytique idiopathique.

La dernière statistique de DAUSSET fait également ressortir que 61 % des 93 malades étudiés étaient du sexe féminin.

Il semble donc probable que les anémies hémolytiques auto-immunes affectent plus souvent le sexe féminin.

G - Répartition suivant l'âge

Sur de multiples documents, une notion paraît solidement étayée : c'est la fréquence relative des anémies hémolytiques acquises au cours des premières années de la vie.

Selon la statistique de MERLI (portant sur 100 cas) on peut noter deux "pics" : l'un au cours des premières années de la vie, l'autre entre 13 et 30 ans.

La plupart des auteurs arrivent à des conclusions analogues :

Statistique de KONRAD (1944) :

sur 63 cas, 2/3 se situent chez l'enfant, dont 20 cas entre 1 et 3 ans.

Statistique de MILLICHAPS (1952)

sur 100 cas, 32 sont survenus chez des enfants, dont 14 chez le nourrisson et l'enfant.

Les statistiques françaises plaident dans le même sens.

Un fait remarquable est la survenue très fréquente d'anémie hémolytique à auto-anticorps chauds chez le nourrisson et l'enfant.

En conclusion, de cette étude étiologique, deux faits méritent d'être retenus :

- les anémies hémolytiques acquises à auto-anticorps sont en règle primitives et idiopathiques chez le jeune enfant
- la première enfance et plus particulièrement la première année de la vie, constituent pour cette affection une période d'élection.

ETUDE CLINIQUE

A - PRODROMES

Les prodromes sont inconstants. Ils se résument quelquefois à :

un malaise, une asthénie, un manque d'entrain au jeu, une pâleur, comme dans notre observation.

Plus fréquemment, on note une fièvre modérée coïncidant avec une rhino-pharyngite ou une trachéo-bronchite.

Cet épisode respiratoire a le plus souvent une allure banale ; quelquefois s'y associe une otite purulente.

Chez le nourrisson, des signes digestifs peuvent dominer la scène pendant quelques jours : anorexie, refus du biberon et vomissements.

Chez l'enfant plus grand, des douleurs variées font quelquefois porter le diagnostic d'affections chirurgicales : douleurs abdominales souvent associées à des vomissements. Parfois, ces douleurs sont osseuses, articulaires ou thoraciques.

B - Signes de début

Dans la grande majorité des cas, le début est brutal. C'est d'une façon inopinée qu'apparaissent :

- une pâleur intense avec ou sans subictère
- une fièvre élevée
- une émission d'urines sanglantes

souvent associées à une atteinte grave de l'état général.

Dans notre observation, l'hémoglobinurie a ouvert la scène, puis s'est rapidement associée la pâleur accompagnée de fièvre.

Dans d'autres cas, le début est très brutal et l'heure du début peut être précisée par la mère : très rapidement, apparaît une pâleur blafarde, cadavérique, accompagnée d'un état de torpeur confinant au coma.

Ailleurs, le début, quoique moins aigu, est très rapidement progressif ; c'est le plus souvent en moins d'une semaine qu'apparaît une pâleur qui ira croissant, s'associant volontiers avec un subictère.

De l'étude de toutes les observations ressort le fait suivant : le début de l'anémie hémolytique acquise idiopathique, à auto-anticorps de l'enfant, est toujours brutal ou très rapidement progressif.

Ce mode d'installation ne préjuge en rien de l'évolution ultérieure.

C - Période d'état

Très rapidement, se trouve réalisé le tableau d'anémie intense et fébrile accompagnée d'une altération plus ou moins marquée de l'état général.

1) Signes généraux et fonctionnels

a) l'anémie est le symptôme majeur, qui ne manque jamais. Sa traduction clinique est la pâleur le plus souvent intense évoquant d'emblée le diagnostic. Elle s'accompagne d'une décoloration des muqueuses et parfois d'une discrète bouffissure du visage.

b) un ictère est souvent associé à la pâleur. Mais comme dans notre observation, il s'agit presque toujours d'un subictère conjonctival ou cutanéomuqueux discret. Beaucoup plus rarement, un ictère franc peut être rencontré : il est systématiquement achlorurique. Les pigments biliaires sont retrouvés dans les urines qui prennent une teinte orangée mais les selles restent normalement colorées.

Certains signes peuvent dominer la scène :

c) la fièvre : elle est souvent élevée, mais la température peut aussi être normale ;

d) des troubles du comportement d'intensité variable ;

e) l'hémoglobinurie : elle est signée par l'émission d'urines couleur brune ou rouge porto. Sa fréquence lui octroie une valeur sémiologique qui mérite d'être signalée ; elle est retrouvée dans 1/4 des cas. Elle peut apparaître au cours d'un syndrome hémolytique déclaré, mais le plus souvent, elle en constitue le symptôme initial donnant l'alarme. L'hémoglobinurie est habituellement précédée de douleurs lombaires, de frissons et peut s'accompagner de vomissements. En règle générale, unique, elle peut se reproduire les jours suivants.

2) examen clinique

a) signes cardio-vasculaires, traduction d'une déglobulisation massive, sont d'intensité variable, fonction de la sévérité de la maladie. La tachycardie est pratiquement constante ; un souffle systole méso-cardiaque peut être perçu ; à l'extrême, il peut exister un collapsus périphérique avec hypotension, refroidissement des extrémités.

b) foie et rate sont souvent de volume normal. Dans quelques cas, ils sont modérément augmentés de volume.

MILLICHAPS (1952), DAMESHEK et SCHWARTZ (1940) ont publié des statistiques prouvant l'inconstance de la splénomégalie.

La splénomégalie se rencontre environ dans la moitié des cas ;

elle est le plus souvent modérée.

L'hépatomégalie est plus rare.

c) signes cutanés

Un purpura , des hémorragies des muqueuses ont été quelquefois signalés (PARSON et HANKSLEY, KONRAD) de même que des hémorragies rétinienne.

3) éléments négatifs

En dernier lieu, des éléments négatifs sont essentiels :

- il n'existe pas d'arguments en faveur d'une hémorragie interne,
- il n'existe aucun stigmate osseux d'une maladie hémolytique génotypique
- l'interrogatoire de la famille précise :
 - * qu'il n'y a pas eu ingestion de fèves, de substances toxiques ou drogues hémolysantes
 - * que l'enfant n'a jamais présenté de symptômes analogues
 - * que dans les antécédents familiaux (collatéraux et ascendants) il n'est retrouvé aucun stigmate clinique ou biologique de maladie hémolytique congénitale.

EN CONCLUSION :

Après quelques prodromes inconstants et plus volontiers au décours d'une infection des voies aériennes supérieures, l'anémie hémolytique éclate, soit brutalement chez le jeune enfant, soit de manière progressive.

Le tableau clinique comporte :

- une pâleur intense, associée dans quelques cas à un subictère,
- une fièvre parfois élevée,
- une prostration pouvant parfois confiner au coma,
- une hémoglobinurie fréquente, de grande valeur diagnostique,
- une hypertrophie de la rate, modérée et inconstante.

Fait essentiel, aucune étiologie n'est retrouvée.

CRITERES BIOLOGIQUES DE L'HEMOLYSE

CRITERES CYTOLOGIQUES

A - Le sang périphérique

1) les globules rouges

sont modifiés dans leur nombre, leur forme et leur dimension.

a) l'anémie est le trouble fondamental : elle est généralement très accentuée. Sur 62 cas relevés dans la littérature :

25 anémies sont inférieures ou égales à 1 million de globules rouges
30 se situent entre 1 et 2 millions, et
7 entre 2 et 3 millions.

A ces cas, deux autres observations, dont la notre, confirment cette constatation.

Cette anémie est le plus souvent normochrome.

b) morphologie : l'étude de la lame de sang révèle une anisocytose avec poïkilocytose et polychromatophilie. Les variations du diamètre des hématies sont discutées. Le plus souvent, ce diamètre est augmenté, mais à côté de macrocytes, existent parfois des microcytes. Cette association de macrocytose et de microcytose, avec à la courbe de Price Jones un aspect diphasique témoignant d'une double population d'hématies, est très évocatrice d'un processus hémolytique.

c) signes de régénération sanguine : les réticulocytes, dont le taux normal est inférieur à 2 % sont augmentés, d'une façon nette. Fait particulier, on ne retrouve pas chez l'enfant les taux considérables que DREYFUS,

DAUSSET et VIDAL signalent chez l'adulte.

La réticulocytose est en effet très variable :

- soit franchement élevée (20 %)
- soit modérée (10%)
- soit pratiquement normale.

Donc l'absence de réticulocytose n'exclut pas le diagnostic d'anémie hémolytique. Sa présence est de bon augure, prouvant l'existence d'un processus régénératif. Son absence serait un élément péjoratif.

d) l'érythroblastose sanguine est moins constante que la réticulocytose. Son taux, en général modéré, peut être considérablement augmenté lors des poussées de déglobulisation, surtout chez le jeune enfant.

2) les globules blancs

Parallèlement à la réticulocytose, il est habituel de constater une leucocytose importante qui, selon DAMESHEK, serait une réaction d'entraînement au cours de la phase d'hyper activité médullaire.

Cette hyperleucocytose, fréquente et le plus souvent intense chez l'enfant, s'accompagne habituellement d'une polymucléose neutrophile. Dans quelques cas, il y a passage dans le sang de quelques myélocytes et métamyélocytes.

La présence de figures d'érythrophagocytose (macrophages enrobant des hématies) a été décrite (LANDOLT), mais ce fait est rare. Il semble s'agir de formes graves avec hémolyse aigüe.

3) plaquettes

Le nombre des plaquettes est habituellement normal, mais il peut être plus rarement augmenté ou franchement diminué.

Une thrombopénie ne s'accompagne pas toujours de phénomènes hémorragiques ou de purpura. A l'inverse, ces derniers peuvent exister avec un chiffre normal de plaquettes.

B - La moelle

Une érythroblastose médullaire considérable est un fait habituel au cours des anémies hémolytiques acquises de l'enfant. Elle est d'un excellent pronostic. Son évolution est parallèle à celle des réticulocytes sanguins.

Dans certains cas, l'érythropoïèse médullaire peut être normale. Il est d'ailleurs possible que la régénération médullaire soit retardée par rapport à la destruction globulaire.

Dans d'autres cas, plus rare, (FIESSINGER, DAMESHEK, GASSER,

BERKMAN) il existe une érythroblastopénie nette.

C'est le cas de notre observation, avec arrêt de maturation au stade érythroblaste basophile.

Cette hypoplasie médullaire avec trouble de maturation de la série rouge, semble le fait d'anémie hémolytique au long cours.

Cet aspect pseudo-mégaloblastique de la moelle a été décrit. Il semble plutôt s'agir d'érythroblastes de grande taille, dont le volume et la grande taille peuvent en imposer pour des mégalo-blastes.

En conclusion, chez l'enfant, le tableau sanguin et médullaire peut prendre deux aspects opposés :

- dans la majorité des cas, l'anémie est périphérique et la moelle est extrêmement riche, témoignant de la régénération,
- dans de rares cas, il existe une hypoplasie médullaire.

La réticulocytose est très faible ou nulle. Leucopénie et thrombopénie peuvent coexister. Souvent il s'agit d'un phénomène initial passager. Dans quelques cas, dont le notre, le blocage et l'inhibition médullaire restent tenaces.

CRITERES HUMORAUX

Les témoignages de l'hémolyse sont à rechercher dans le sang, les urines et les selles.

A - Dans le sang

1) l'augmentation du taux de la bilirubine indirecte est un des critères de l'hémolyse le plus facilement recherché et la plus utilisée des mesures simples. Mais il est loin d'être d'une fidélité constante car de multiples causes provoquent des difficultés d'interprétation :

- diversité des techniques employées
- rôle du foie dans l'élimination de la bilirubine (immaturité hépatique).

Seuls les taux de plus de 5 mg/l peuvent être considérés comme pathologique. Or il faut une hémolyse d'au moins trois fois la valeur normale pour élever la bilirubine libre au dessus de 5 mg/l.

Le taux de bilirubine libérée dépend de la masse hémoglobinique libérée par unité de temps et non du pourcentage quotidien de l'hémolyse :

une lyse de 2 % / j chez un sujet équilibré (4,5 M de globules rouges) libère autant de bilirubine qu'une lyse de 6 % chez un sujet anémique à 1,5 M (ce qui explique que dans des anémies hémolytiques indiscutables, le taux de bilirubinémie peut être trouvé normal ou subnormal.

2) l'hémoglobinémie

est d'interprétation difficile. Après une poussée hémolytique de courte durée, l'hémoglobine disparaît rapidement du plasma et le dosage peut être normal, si il est pratiqué quelques heures après le début.

B - Dans les urines

1) l'urobilinurie

peut être retrouvée à des taux importants, déterminant l'existence d'une coloration foncée des urines. C'est un élément précieux du diagnostic mais non spécifique car peut exister au cours des insuffisances hépatiques. Dans certains cas, elle peut faire défaut.

2) l'hémoglobinurie

est fréquemment rencontrée chez l'enfant. Elle est responsable de la coloration anormale des urines d'abord, rouge porto (présence d'oxyhémoglobine) puis brunes (présence de méthémoglobine). Cliniquement, le diagnostic se pose avec l'hématurie, d'où l'importance de l'examen microscopique.

3) des signes d'atteinte rénale

peuvent exister :

- soit à type d'atteinte tubulaire (albuminurie, cylindrurie, élévation de l'urée sanguine.)
- soit plus rarement à type de néphrite glomérulaire.

C - Dans les selles

L'augmentation du stercobilinogène fécal est le plus souvent retrouvée traduisant l'élimination exagérée de l'hémoglobine.

Cette mesure est considérée, par les auteurs anglo-saxons, comme une méthode de choix et a été proposée pour définir un index hémolytique.

Elle est encore peu utilisée en France et se heurte aux objections suivantes :

- difficultés pratiques de recueil de toutes les selles, plusieurs jours de suite,
- fuite d'une partie des métabolites de l'hémoglobine vers d'autres voies de dégradation -60% seulement de l'hémoglobine est retrouvée sous forme de stercobiline,
- influence possible des germes intestinaux et des traitements antibiotiques,
- appréciation seulement de la quantité brute d'hémoglobine détruite.

INFLUENCE DE L'HÉMOLYSE SUR LE GLOBULE ROUGE

A - Méthode de référence

La méthode de référence, qui mesure rigoureusement la durée moyenne de vie des cellules rouges, marque les précurseurs dans la moelle et teste leur durée de séjour vasculaire.

On utilise la glycine 2 C 14, ou la glycine N 15.

L'acide aminé participe à la synthèse d'hémoglobine dans les érythroblastes ; l'isotope-traceur ne participe que très peu de temps au métabolisme.

Les cellules rouges marquées apparaissent quelques jours plus tard dans la circulation, l'activité spécifique circulante croissant progressivement jusqu'à ce que toutes les cellules synthétisant l'hémoglobine aient quitté la moelle. Le plateau d'activité est atteint alors et se maintient jusqu'au moment où les premières cellules meurent ; l'activité circulante tombe à peu près à zéro au moment où les dernières cellules sorties de la moelle meurent à leur tour.

La durée de vie moyenne de la population (temps qui sépare les 50 % d'activité progressive circulante initiale du 50 % d'activité dégressive finale) est dans ces expériences de 100 à 130 jours. L'étalement de la courbe de disparition indique que la durée de vie de 120 jours des globules rouges n'est qu'une moyenne avec séparation selon une courbe de Gauss autour de cette moyenne entre 100 et 140 jours.

B - La résistance globulaire

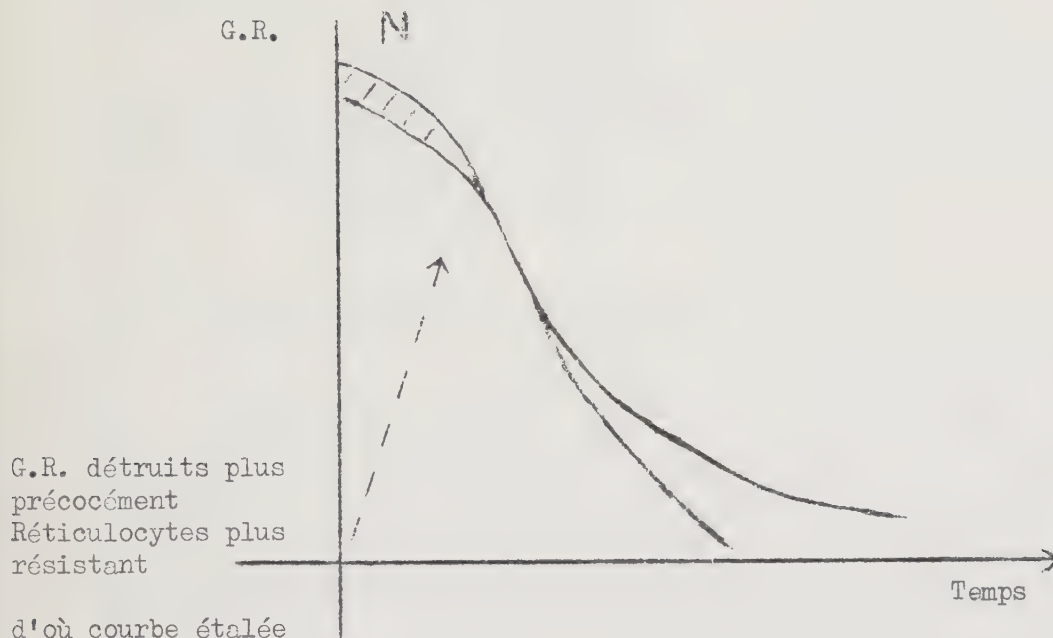
est l'examen de base pour le diagnostic des hémolyses excessives.

1) la résistance osmotique

pour être bien interprétée exige un examen conduit dans de bonnes conditions :

- bonne conservation des solutions salines
- sang témoin étudié le même jour ou au moins la même semaine
- éventuellement, courbe de pourcentage d'hémolyse pour toute une gamme de concentration.

Sa diminution peut être notée, non seulement dans la maladie de Minkowski-Chauffard, mais aussi dans des hémolyses acquises par auto-anticorps.



2) La résistance globulaire à l'étuve à 37°

est un test de haute valeur. On dose le taux d'hémoglobine du surnageant après 48 H d'incubation d'hématies défibrinées, en milieu salin.

On peut ainsi réaliser une "épreuve d'incubation croisée", en mettant en présence le sérum du malade avec des globules rouges normaux, de même groupe et vice versa.

En fait l'interprétation de cette épreuve peut être délicate dans les anémies hémolytiques acquises avec auto-anticorps (Dausset et Vidal).

EXAMENS DYNAMIQUES ISOTOPIQUES

Ils permettent la mesure directe de la durée de vie érythrocytaire.

A - L'examen isotopique par le Fer radio-actif

est le seul qui permette de mesurer parfaitement l'érythropoïèse.

Son principe est simple : il s'agit de suivre le destin d'une quantité très minime de fer introduit dans le plasma. Ce fer gagnera les centres, sera incorporé à l'hémoglobine des érythroblastes, puis réapparaîtra en circulation.

Ce fer est repérable facilement car, radio-actif.

A partir de sa vitesse de disparition, hors du plasma, et de son taux de réapparition dans les hématies circulantes, on peut connaître le siège

normal (osseux) ou ectopique (splénique) de l'érythropoïèse.

D'autres renseignements, concernant la qualité de l'érythropoïèse (vitesse de celle-ci, fabrication d'hématies anormales à vie très courte, avortement médullaire de la maturation, taux des réserves martiales) peuvent aussi être recueillis

Ces résultats normaux sont les suivants :

Disparition plasmatique du Fer	Courbe bi-exponentielle Pente du premier composant 80 à 120 mn
Taux de l'incorporation globulaire au 14 ème jour	75 à 90 %
Vitesse de cette incorporation	Moitié du maximum atteint en 2,5 à 3,5 jours
Siège de l'érythropoïèse	Osseuse
Mouvements vers les réserves	Inférieur à 0,2 mg de fer par kilogramme et par jour
Taux des réserves martiales mobilisables	Adulte : 300 à 600 mg

Toutefois, cette remarquable épreuve demande un laboratoire équipé d'un matériel coûteux et spécialisé. Il est, de plus, nécessaire que durant l'épreuve, le malade soit en état stable, saignant peu ou pas, n'ayant pas besoin de transfusions.

Par contre, la dose de Radio-Fer administrée est si faible que l'examen peut être utilisé sans hésitation chez l'enfant.

Au total, cette épreuve a un grand intérêt dans les insuffisances médullaires, car elle seule peut préciser le degré réel de l'atteinte médullaire. Elle a son autre intérêt dans les anémies mal classées dont on comprend mal le mécanisme puisqu'on explore d'un seul coup l'érythroproduction quantitative et qualitative et l'érythrodestruction.

B - L'examen isotopique au Radio-Chrome 51

Il permet de mesurer directement la perte érythrocytaire.

Le radio-chrome marque in vitro l'hémoglobine, essentiellement sur la chaîne Beta. Ce marquage se fait in vitro, ce qui permet de marquer les cellules du sujet ou n'importe quelle cellule étrangère et éventuellement même, d'étudier la durée de vie des cellules du patient chez un sujet normal.

L'émission gamma du Cr 51 permet de détecter l'activité hors de l'individu, donc de faire des mesures externes du lieu de séquestration des cellules marquées.

Le radio-chrome est peu coûteux et se conserve bien.

1) Résultat de l'épreuve

Le radio-chrome ne lyse pas les cellules marquées et n'est pas réutilisé. Par contre, il existe un lent échange, au hasard du radio-chrome lié avec le milieu extérieur.

La disparition de l'activité circulante est donc la somme de la lyse et de l'élution (environ 1 % par jour) à partir des cellules vivantes. Ainsi, le temps où 50 % de l'activité disparaît, n'est-il pas de 60 jours mais de 30, plus ou moins 3 jours.

On admet généralement que l'élution est toujours la même que la cellule soit normale ou pas, mais ceci n'est pas certain et peut être une cause d'erreur si l'élution est anormalement élevée.

2) Valeur de l'épreuve dans les indications de splénectomie

L'indication de la splénectomie au cours des anémies hémolytiques acquises présente des difficultés variables. Il semble impossible de fixer sur des bases valables, les résultats que l'on peut escompter d'une splénectomie. L'épreuve de captation du radio-chrome est la seule méthode qui puisse donner des indications à ce point de vue.

Selon P. GIRAUD, ORSINI et collaborateurs (1965) pour interpréter les résultats, il ne faut tenir compte que des séquestrations spléniques très nettes.

Même en présence d'une séquestration splénique importante, il faut être très prudent sur les résultats attendus de la splénectomie. Par contre, si la captation splénique est normale, on peut affirmer avec certitude qu'aucun bénéfice ne peut être tiré de la splénectomie.

Mais on peut considérer cette méthode comme une exploration de valeur à utiliser dans toutes les anémies hémolytiques où l'indication de la splénectomie est difficile à porter.

3) Marquage par le D.F.P. 32

Le test au Radio-chrome 51 (en iso-transfusion) peut être couplé avec le test au D.F.P. 32 (en auto-transfusion) pour étudier le mécanisme corpusculaire ou extracorpulaire d'une hémolyse. Dans le premier cas, seule la durée des hématies marquée au phosphore est diminuée. Dans le second cas, il y a disparition accélérée des deux traceurs.

Ce test au D.F.P. 32 utilise le fait que cet inhibiteur enzymatique (di-iso propyl fluorophosphate) se combine électivement avec l'acétylcholinestérase des hématies.

Le marqueur répond à 3 des conditions nécessaires pour qu'un traceur isotopique soit valable :

- il ne lyse pas la cellule marquée
- il ne s'échange pas avec le milieu extérieur
- il n'est pas réutilisé.

Cependant, ce marqueur a des inconvénients :

- le taux d'acétylcholinestérase est plus élevé dans les cellules jeunes que dans les cellules mères : donc le marquage est un peu hétérogène.
- le D.F.P. toxique in vitro n'est guère utilisable que pour un marquage in vivo
- le P.32 est un émetteur Beta, ne permettant pas la détection en comptage externe.

A total, ces méthodes sont devenues indispensables pour étudier quantitativement une hémolyse.

EVOLUTION ET FORMES CLINIQUES

FORMES EVOLUTIVES

Chez l'enfant, deux grands tableaux cliniques peuvent être décrits, selon l'importance et la brutalité de l'anémie, selon le caractère permanent ou transitoire de l'hémolyse.

A - La forme aigüe ou subaigüe

est appelée, par quelques auteurs, maladie de LEDERER BRILL.

Brutalité d'installation et rapidité de l'évolution caractérisent cette forme.

Dans quelques cas, la mort survient dans un tableau de collapsus et de choc anémique que les transfusions ne remontent pas.

En règle, le pronostic est bon ; l'anémie se répare totalement en 1 à 2 mois.

B - La forme chronique à poussées successives

La première description de cette forme remonte à 1944 (DAVID et MINNOT).

Sa fréquence semble augmentée mais difficile à apprécier.

Le tableau initial ne diffère en rien de celui de la forme aigüe: brutalité d'action, déglobulisation aigüe, signes de régénération et réponse favorable au traitement.

Mais après un intervalle libre de durée variable, une nouvelle rechute apparaît. Ces rechutes successives sont plus ou moins bruyantes, plus ou moins bien influencées par les traitements.

La maladie se déroule de façon habituelle sur un total de plusieurs mois à deux ans.

Trois modalités sont alors possible :

- a) guérison totale clinique, hématologique, immunologique
- b) soit guérison clinique mais persistance des stigmates immunologiques (test de Coombs positif)
- c) soit persistance des signes cliniques et hématologiques. Ce sont les formes rebelles à rechutes multiples, toujours graves, souvent mortelles. La mort peut être due soit à une crise hémolytique aigüe, soit à un syndrome d'Evans (syndrome hémorragique d'origine thrombopénique).

Trois observations de VERFER (1957) :

3 malades : une fille de 1 an, une fille de 6 mois, un garçon de 1 an.

Ils possèdent tous trois des anticorps agglutinants de type incomplet.

1^{er} cas : une fille de 1 an ; guérison clinique puis biologique après transfusion et corticothérapie.

2^{ème} cas : un garçon de 1 an ; deux poussées de déglobulisation aigüe avec intervalle libre de 22 mois. Guérison clinique et biologique après transfusions et corticothérapie.

3^{ème} cas : une fille de 6 mois ; trois poussées très sévères de déglobulisation puis guérison biologique mais mort par cirrhose hépatique hypertrophique.

En conclusion, il ne semble exister aucune limite tranchée entre les formes aigües régressives curables, et les formes chroniques à poussées successives aigües des anémies hémolytiques de l'enfant.

Le tableau initial ne peut laisser présager de l'évolution. Les investigations sérologiques sont plus fréquemment positives dans les formes qui passent à la chronicité, mais elles peuvent l'être dans les formes aigües, curables.

La corticothérapie est d'indication formelle dans les formes aigües et chroniques quand l'examen immunologique est concluant.

FORMES AVEC INHIBITION MEDULLAIRE

FORMES AVEC ATTEINTES DES LIGNEES GRANULEUSE ET PLAQUETTAIRE

Cas non exceptionnel chez l'enfant.

L'inhibition médullaire est manifeste, et l'arrêt de la maturation

.../...

se traduit par une pauvreté extrême en érythroblastes, dont seules les formes très jeunes, souvent anormales d'aspect sont retrouvées. Cette érythroblastopénie (Gasser) s'accompagne en règle d'une réticulocytose sanguine très faible, voire nulle. Elle traduit l'absence de régénération médullaire, assombrit le pronostic et accroît les difficultés du traitement.

La plupart des auteurs invoquent une action des anticorps circulant sur la moelle elle-même (EISEMAN et DAMESHEK, GASSER).

Certains travaux expérimentaux sont en faveur d'une action des anticorps sur la moelle. C'est ainsi que LINKE a soumis plusieurs rats à l'action d'un sérum hémolytique anti-globule rouge de rat et a obtenu une réticulocytopénie chez 18 rats sur 45. La réticulocytopénie, observée même si les rats ont été au préalable splénectomisés, est retrouvée.

Les auteurs, tout en invoquant le rôle des anticorps, discutent cependant l'intervention d'un phénomène possible d'hypersplénisme au cours de ces anémies hémolytiques.

En réalité, la splénectomie a souvent des effets variables. Tantôt on note un effet plus ou moins favorable (EISEMAN et DAMESHEK, MARTONI et MUSIANI, LEES). Mais souvent aussi l'effet de la splénectomie est nul (BONHAM-CARTER, CATHIE et GASSER).

L'intervention de la moelle sur la rate est peu probable si l'on entend par là une action directe pour le moins mystérieuse. Mais la rate étant un lieu important de production d'anticorps, elle peut jouer un rôle dans les lésions médullaires par l'intermédiaire d'anticorps. Ainsi l'effet inconstant de la splénectomie sur la moelle n'est pas contre l'hypothèse d'une action nocive des anticorps sur la moelle.

Des preuves biologiques plus directes ont été recherchées pour démontrer l'action de l'anticorps sur la moelle. Ces preuves sont souvent encore maintenant soumises à une critique sévère. Cependant citons STEFFEN, PISCIOTTA et HINTZ qui ont démontré par le test à l'antiglobuline que les érythroblastes de la moelle sont recouverts d'anticorps au cours des anémies hémolytiques à anticorps chauds. Citons aussi les travaux de ROSSI, DIENA et SACHETTI qui ont montré que les érythroblastes -même les érythroblastes basophiles- sont agglutinables par les auto-anticorps chauds et froids, et qui ont mis en évidence des lésions directes des érythroblastes cultivés in vitro en présence du sérum de malades atteints d'anémie hémolytique.

La série granuleuse est également atteinte dans certains cas et on voit ainsi se constituer une pancytopénie (DAMESHEK).

Il peut s'agir d'une anémie hémolytique à auto-anticorps chauds associée à une leucopénie. C'est par exemple ce que l'on observe dans quelques

observations de la littérature : cas N° 6 de DACIE avec splénomégalie massive ayant fait évoquer un processus d'hypersplénisme, cas de WASASTJERNA et collaborateurs, cas de WEINREICH et MULLER.

Le purpura thrombopénique peut précéder l'apparition de l'anémie (DAUSSET et MALINVAND), lui être associé (GASSER et HOLLANDER) et quelque fois lui succéder (GERGER et collaborateurs).

On connaît sous le nom de syndrome d'EVANS l'association d'une anémie hémolytique à auto-anticorps et d'une thrombopénie. Cette association est en réalité décrite depuis très longtemps : soupçonnée par WAUGH (1932) elle a été bien étudiée par FISCHER (1947). Cette association est peut-être plus fréquente encore que l'association anémie hémolytique à auto-anticorps et leucopénie.

En 1959, DAUSSET et COLOMBANI relèvent 11 cas de purpura thrombopénique idiopathique associé dans une série de 83 cas d'anémie hémolytique à auto-anticorps.

P. BRUNET et J. BERNARD font état en 1964 de 10 cas observés dans le service du Professeur J. BERNARD chez l'adulte et chez l'enfant et de 27 observations bien démontrées dans la littérature (le cas de GASSER 1954 et HOLLANDER concerne un tout jeune enfant). La fréquence réelle du "syndrome d'Evans" est difficile à fixer. L'anémie hémolytique est peu signalée dans les études consacrées aux purpuras thrombopéniques idiopathiques. La thrombopénie est assez rare dans les séries importantes d'anémie hémolytique.

C'est ainsi qu'une statistique de la Mayo Clinic, comportant 399 cas de purpura thrombopénique idiopathique et 367 cas d'anémie hémolytique, on relève 6 cas d'association de ces deux troubles hématologiques.

Dans la statistique du Professeur J. BERNARD, on trouve, sur 110 cas d'anémie hémolytique avec test de Coombs positif et 230 cas de purpura thrombopénique idiopathique, 10 cas d'association.

Enfin, on peut rencontrer assez rarement des associations d'anémie hémolytique à auto-anticorps chauds, de leucopénie et de thrombopénie. Ce sont les "immunocytopénies" où peut se ranger cette observation.

P. BRUNET, J. BERNARD relèvent dans leur étude sur le syndrome d'Evans une leucopénie dans 6 cas sur 27 de la littérature, et dans 5 cas sur 10 cas personnels.

EVANS et collaborateurs avaient déjà noté des tricytopénies (2 de leurs cas). Citons encore les cas de BOUSSER et collaborateurs (qui concerne un adulte), de J. BERNARD et collaborateurs (1945 - adulte), de YOUNG et MILLER, de BAUMFARTNER (enfant), de CROSBY et RAPPAPORT (1957), de HARRIS-JONES (adulte) de PISCIOTTA (adulte).

On peut remarquer un certain nombre de faits observés dans ces

atteintes immunologiques de plusieurs lignées. Ces syndromes paraissent plus fréquents chez l'adulte, mais peuvent atteindre l'enfant et le nourrisson. Dans la série de "syndrome d'Evans" de P. BRUNET et J. BERNARD se trouve un nourrisson âgé de 11 mois. Au point de vue du déroulement chronologique de l'atteinte des diverses lignées, on peut noter que le début est le plus souvent dissocié. A cours de l'évolution, les poussées atteignant les diverses lignées sont plus souvent indépendantes que simultanées. L'évolution est longue et très capricieuse.

Au point de vue immunologique, on note que le Test de Coombs est positif, et c'est d'ailleurs à partir de cette donnée qu'a été, au départ, supposé le caractère immunologique possible de l'atteinte des autres lignées (hypothèse de FISCHER). Mais on note aussi la présence d'anticorps anti-leucocytaires. P. BRUNET et J. BERNARD, par le test de consommation de l'antiglobuline ont découvert des anticorps anti-leucocytaires dans 3 cas sur 5. Les mêmes auteurs ont également découvert des anticorps anti-plaquettaires dans 3 cas sur 5.

La question reste posée de l'unicité (communauté antigénique des leucocytes, plaquettes et des globules rouges) ou de la pluralité (évolution dissociée dans le temps) des anticorps isolés.

Au point de vue hématologique, on peut remarquer la fréquence assez grande des réticulocytopénies et d'érythroblastopénies durables dans ces formes particulières d'anémie hémolytique, sans qu'il soit possible d'apprécier la valeur statistique de cette remarque en raison du peu de cas cités dans la littérature. On peut noter ce fait dans les observations d'EVANS, BOUSCER, de BONHAM-CARTER, de LEES, de FISCHER.

Le pronostic de ces immunopancytopenies paraît grave (EVANS et collaborateurs, WINTROBE).

P. BRUNET et J. BERNARD ont relevé 8 décès sur 27 cas de la littérature et 1 décès sur leurs 10 cas personnels en ce qui concerne le syndrome d'EVANS. De toute façon, la longueur de l'évolution et l'existence de rechutes, parfois très tardives, sont signalées dans la plupart des observations.

La thérapeutique a un effet variable et souvent médiocre. C'est le cas de la corticothérapie comme de la splénectomie.

Pour expliquer ces faits, trois hypothèses :

- l'inhibition médullaire d'origine splénique ; mais l'anémie ne se retrouve que chez l'adulte ; la recherche des anticorps est toujours négative ; la splénectomie guérit de façon totale et définitive.
- un choc médullaire (DAMESHEK) ; l'inhibition de l'érythropoïèse doit être rapidement régressive
- actuellement, l'origine immunologique semble la plus vraisemblable surtout

si à l'anémie hémolytique, s'associe un purpura thrombopénique. DAUSSET et MALINVAND ont rapporté deux cas d'anémie hémolytique où, aux anticorps anti-érythrocytaires s'associaient des thrombo-agglutinines, une érythroblastopénie (DAUSSET). La corticothérapie est formellement indiquée.

Pathogénie

L'atteinte centrale et périphérique des trois lignées sanguines associée à une très forte augmentation des facteurs antinucléaires amène à invoquer une perturbation profonde de l'immunité frappant les tissus lymphoïdes "centraux".

Le très jeune âge de l'enfant et l'évolution prolongée et capricieuse sont également en faveur d'une telle hypothèse. Bien entendu, cette hypothèse ne préjuge pas du mécanisme profond de cette maladie auto-immune :

- modification de l'aptitude antigénique des antigènes propres à l'individu ou action d'un agent externe, par exemple un virus ;
- modification de la tolérance des cellules immuno-compétentes aux antigènes propres à l'individu, phénomène de réaction du type greffe contre l'hôte.

Comme dans la plupart des maladies auto-immunes, il serait très intéressant, pour renforcer cette hypothèse d'un déficit primitif des mécanismes profonds de l'immunité, de découvrir des arguments pour une détermination génétique éventuelle.

Dans notre cas, l'interrogatoire n'a pas permis de découvrir, dans la famille, l'existence d'une fréquence anormalement élevée d'affection hémato-logique, de maladie rhumatismale, de maladie de système ou de maladie maligne, telle qu'on peut l'observer parfois dans ces circonstances. Quand elle a été pratiquée, l'enquête sérologique chez les membres de la famille a également été négative.

On reste donc dans l'incertitude complète quant à la signification profonde de cette immunopancytopenie.

FORMES DU NOUVEAU-NE

Il s'agit de cas exceptionnel mais de grand intérêt.

Il est prouvé que les nouveaux-nés sont peu aptes à produire activement des anticorps. La synthèse d'immuno-globulines ne se fait, à des taux progressivement croissants, qu'à partir de la 16^{ème} semaine.

Dans les cas de UNGER, WIENER, DOLAN (1952) et de BAKX, VAN LOGHEM et KLOMPS (1953), des anticorps froids incomplets existaient à des taux élevés chez l'enfant, faibles chez la mère.

Il semble donc, que dans des cas encore rares, des auto-anticorps

puissent se former d'une façon active pendant la vie foetale ou après la naissance ; cas de RITZ et HABER (1962), LAFUSCO et BUFFER (1962).

FACTEURS ETIOLOGIQUES

L'ETIOLOGIE INFECTIEUSE

a été l'une des premières invoquée. Elle n'a jamais été directement prouvée.

Le rôle d'un virus est souvent invoqué, mais rarement démontré.

Toutefois, l'anémie hémolytique peut survenir au cours d'affections virales bien caractérisées :

- pneumonies atypiques primitives
- infections grippales (surtout virus A)
- hépatite épidémique
- mononucléose infectieuse
- virus coxsakie, APC
- ornithose ; psittacose.

Une infection respiratoire mal définie est souvent retrouvée dans les antécédents immédiats des malades : il s'agit d'affection d'allure infectieuse, épidémique et saisonnière.

LE PLUS SOUVENT, L'ENQUETE EST NEGATIVE

et l'anémie hémolytique est dite idiopathique. Habituellement, mais de façon non absolue, les formes idiopathiques sont à anticorps chauds, les formes d'origine virale à anticorps froids.

P R O N O S T I C

PRONOSTIC IMMEDIAT

indépendamment du traitement.

A - éléments cliniques

1) l'âge

Il est admis que le pronostic d'ensemble des anémies hémolytiques auto-immunes est nettement meilleur chez l'enfant que chez l'adulte (statistiques de DACIE, DAUSSET).

Trois raisons essentielles sont invoquées :

- intensité de la régénération sanguine
- rareté des formes chroniques
- très grande rareté des formes secondaires à une hémopathie maligne.

Chez le nourrisson, les formes graves sont, proportionnellement plus importantes. Sur 23 observations analysées : 7 décès, soit presque 1/3 des cas.

A ce sujet, il faut souligner le danger des accidents de surinfection chez les nourrissons soumis à un traitement prolongé par les corticoïdes.

2) l'hémoglobinurie

devrait théoriquement être un signe de gravité supplémentaire pour deux raisons

- sa survenue dans les formes suraigües
- les risques de blocage rénal et d'amurie.

Mais selon les statistiques, les formes avec hémoglobinurie sont

.../...

d'évolution favorable (14 cas avec hémoglobinurie ; 1 décès, soit 7 %).

B - Éléments hématologiques

Le degré de déglobulisation initial ne semble pas jouer de rôle majeur pour le pronostic. La plupart des cas où l'anémie était égale ou inférieure à 1 million d'hématies ont guéri sans difficulté. Par contre, les formes où font défaut les signes de régénération doivent être d'un pronostic réservé.

Les formes avec leucopénie, avec thrombopénie, sont très graves, car elles traduisent la diffusion du processus immunologique. La mort peut survenir dans un tableau d'hémorragies et de purpura.

C - Éléments d'ordre immunologique

Chez un enfant, une anémie hémolytique brutale de type C' ou M, sera très sensible aux corticoïdes et curable.

Dans les types G et mixtes, plus de la moitié des cas sont classés comme idiopathiques chroniques ; grande fréquence aussi du lupus érythémateux.

Types M froides : parmi les trois étiologies précisées, on peut noter : les hémopathies malignes, les lympho et réticulo-sarcomes.

D - Allure évolutive

Les formes chroniques à rechutes successives sont nettement plus graves que les formes aiguës, rapidement curables le plus souvent.

PRONOSTIC ELOIGNE

Il est difficile d'avoir une appréciation d'ensemble. En fait, il semble qu'un certain optimisme soit permis chez l'enfant.

Les rechutes ont tendance à se produire lors des premières semaines ou des premiers mois tout au plus. Passé ce délai, il y a lieu d'espérer une guérison définitive.

Dans les formes chroniques, quoique une circonspection plus grande s'impose, il semble que l'on puisse parler de guérison.

ETUDE IMMUNOLOGIQUE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES

AVEC AUTO - ANTICORPS

Lorsqu'on a reconnu la nature hémolytique d'une anémie, il faut rechercher la présence d'auto-anticorps à la surface des globules rouges et, accessoirement dans le sérum. Si cette étude immunologique apporte des résultats positifs, l'affection est dite : anémie hémolytique avec auto-anticorps. De ce fait, l'étude immunologique revêt une importance fondamentale pour sa définition même.

On savait, depuis longtemps, que des globulines se trouvaient présentes à la surface des hématies, déterminant un test de Coombs direct positif mais la nature immunologique de leur liaison n'avait pas été jusqu'à présent démontrée. On peut maintenant définir les antigènes auxquels ces globulines sont accrochées ; de plus, on connaît leur nature : γ M ou γ G, et on sait reconnaître si elles ont, ou non fixé le complément. De cette manière, il n'est plus possible de discuter s'il s'agit réellement d'auto-anticorps ou non, puisque leur antigène spécifique est identifié.

Si la définition immunologique des anémies hémolytiques a atteint un tel degré de précision, le rôle pathogène de ces auto-anticorps n'est pas aisément démontré dans tous les cas. Nous pourrions, cependant, conserver la définition d'anémie hémolytique avec auto-anticorps, qui ne présume pas de leur rôle physio-pathologique.

Dans cet exposé, nous étudierons les méthodes qui permettent de définir ces auto-anticorps, leurs principales caractéristiques et l'intérêt clinique qu'ils pourraient présenter. Les récentes connaissances acquises nous permettront ensuite d'analyser le point de vue actuel sur le mécanisme de leur formation.

METHODES D'ETUDES

Jusqu'à ces dernières années, on subdivisait, dans les traités classiques les auto-anticorps d'anémie hémolytique en anticorps chauds et en anticorps froids, selon la température optima de leur activité in vitro, et la classification elle-même des anémies hémolytiques était basée sur ce caractère plus ou moins exothermique des anticorps, critère qui pouvait paraître sans signification profonde. On distinguait ainsi les anémies hémolytiques avec auto-anticorps chauds et les anémies hémolytiques avec auto-anticorps froids.

Le premier progrès fut le dénombrement de la classe des anticorps chauds en type : χ , non χ , ou intermédiaire (on dirait maintenant : χ G, non χ G, ou mixtes) grâce à un test particulier, le test de neutralisation d'antiglobuline : lorsque les χ globulines purifiées sont mises en contact avec le réactif antiglobuline et que celui-ci devient entièrement inhibé, c'est à dire qu'il n'agglutine plus les hématies du malade, cela signifie que la réaction qu'il donne est bien due à des χ globulines et donc que les hématies du malade sont réellement sensibilisées par des χ G-globulines. Si au contraire, on n'observe aucune inhibition, cela signifie que les hématies sont recouvertes d'une globuline de type non χ ; lorsque l'inhibition n'est que partielle, on admet une sensibilisation mixte à la fois par les χ et les non χ globulines.

Les progrès les plus récents, acquis grâce au perfectionnement des réactifs et des techniques, permettent une meilleure définition : l'utilisation des réactifs antiglobuline purifiés, est capable de déceler la présence à la surface de l'hématie des globulines de type χ G ou χ M et l'élution permet de recueillir l'anticorps à partir de la surface des globules rouges et d'en étudier la spécificité. Ces deux méthodes combinées aboutissent à une définition réellement précise de l'auto-anticorps, aussi bien dans sa nature χ M ou χ G, que dans sa spécificité anti Rh ou anti I. L'ensemble des techniques actuellement utilisées est relativement complexe et sera défini ci-dessous.

A -- Test de Coombs direct, à l'aide d'antiglobulines polyvalentes

Le réactif antiglobuline humaine présente la propriété d'agglutiner sélectivement les hématies recouvertes d'une globuline; à condition qu'elles soient convenablement débarrassées du plasma environnant ; autrement dit, si on lave correctement les hématies, toute adsorption des protéines à la surface disparaît et seuls persistent les anticorps accrochés à leurs antigènes par une liaison immunologique, ou le complément fixé à la surface du complexe. En définitive, un test de Coombs direct positif signifie donc la présence d'auto-anticorps ou de complément à la surface des hématies. Il est bien évident que la précision de cette réaction dépend de la qualité du réactif utilisé. Celui-ci doit être constamment contrôlé et, en particulier, doit être capable de déce-

ler n'importe quel type de globuline à la surface des hématies : c'est un réactif polyvalent. Cette épreuve correctement effectuée, constitue la réaction de base permettant à elle seule de définir l'auto-sensibilisation des hématies, mais elle doit cependant être complétée, pour préciser les caractères de cette sensibilisation, par l'utilisation de réactifs spécifiques.

B - Test de Coombs direct, à l'aide d'antiglobulines purifiées

On peut maintenant préparer des réactifs anti χ_G - globuline, anti χ_M -globuline, ou anti χ_A - globuline, ou bien encore des réactifs capables de déceler les fractions C_3 , C_4 du complément, χ - globulines pouvant être fixées soit au niveau du complexe anticorps-antigène, soit éventuellement à la surface même du globule rouge. Ces réactifs, convenablement contrôlés permettent de définir avec précision la nature de l'auto-anticorps à la surface des globules rouges et de dire s'il a, ou non, fixé le complément. On distingue ainsi des auto-anticorps de type χ_G , des auto-anticorps de type χ_M , parfois même, on peut déceler seulement la présence de complément, dans d'autres cas, on observe une sensibilisation mixte.

C - Epreuve d'élution

Il est possible de dissocier tout complexe anticorps-antigène en utilisant divers procédés qui amènent les conditions propres à la rupture de la liaison entre l'anticorps et l'antigène. Par exemple, on peut obtenir ce résultat si l'on abaisse considérablement le pH, c'est l'élution acide ; mais la technique la plus couramment utilisée est l'élévation de la température : toutes les réactions anticorps-antigènes sont en effet, exothermiques et les liaisons se rompent en général facilement à 56° C. Si un anticorps est accroché à la surface d'une hématie, il suffira de porter celle-ci à 56° C pendant quelques minutes : dans ces conditions, l'anticorps se détache rapidement de son antigène et se trouve libre dans le milieu ambiant. Si à ce moment, on centrifuge le milieu il est facile d'obtenir le surnageant contenant l'anticorps. De cette manière, on peut donc purifier, à partir des hématies du malade sensibilisées, l'anticorps qui était fixé à leur surface. Il est alors simple d'en identifier la spécificité. Il suffit en effet, de traiter ce liquide d'élution comme un sérum, c'est à dire mettre en sa présence, dans des conditions techniques appropriées, des hématies-tests portant diverses combinaisons d'antigènes. Les laboratoires qui étudient ces problèmes disposent maintenant d'une gamme d'hématies les plus rares ; ceci a permis de reconnaître avec une grande précision la spécificité des auto-anticorps obtenus à partir des épreuves d'élution. Dans le cas où il s'agit d'une χ_G , leur spécificité est toujours celle d'anticorps anti-Rh, simples ou en mélanges correspondant à des antigènes complexes du système Rh. Lorsqu'il s'agit de χ_M - globuline, la spécificité est celle d'un anti I ou i, simple ou complexe, répondant cette fois à un système d'antigènes du globule rouge en liaison physiologique avec le système ABO.

Les techniques de Coombs et d'élution permettent donc de définir avec précision les natures χ_G , χ_M ou complément de l'auto-anticorps et sa spécificité, anti-Rh ou anti - I.

D - Utilisation des enzymes protéolytiques pour l'étude de l'auto-agglutination des hématies

Le test de Coombs n'est pas la seule technique permettant d'obtenir une agglutination artificielle des hématies sensibilisées par des anticorps non agglutinants. L'expérience montre que si des hématies déjà sensibilisées (ou des hématies qu'on sensibilisera ensuite) sont soumises, dans des conditions techniques déterminées, à l'action de certains enzymes protéolytiques comme la papaïne, la trypsine, la broméline et la ficine, elles deviennent spontanément auto-agglutinables, soit dans leur propre sérum, soit en sérum étranger. Cette méthode classique d'agglutination artificielle est très précieuse dans l'étude des anémies hémolytiques car elle confirme la réaction de Coombs direct et, même dans certains cas, elle est plus sensible et peut permettre à elle seule de soupçonner la présence d'un auto-anticorps à la surface des hématies. Il ne s'agit pas, cependant, d'une réaction spécifique comme la précédente car elle n'identifie pas un auto-anticorps, mais une altération de la surface des hématies, les rendant auto-agglutinables : il se trouve que parmi les mécanismes qui rendent possible une telle modification, la plus courante est la présence d'un auto-anticorps à la surface des globules rouges et de telles réactions sont toujours négatives chez les sujets normaux. Une fois traités par l'enzyme, les hématies sont mises en suspension dans leur propre sérum ou dans un sérum compatible et on recherche l'auto-agglutination à 37° C.

E - Etude du sérum

Jusqu'à présent, les tests utilisés démontraient directement ou indirectement la présence d'un anticorps sur les globules rouges. Il convient également de rechercher, et éventuellement d'identifier, les anticorps dans le sérum, leur activité étant testée vis à vis des propres globules rouges du sujet et des globules étrangers. On doit aussi rechercher de cette manière les classiques agglutinines froides et les divers types d'hémolysine.

F - Recherche d'agglutinines froides

Dans certains cas, l'auto-agglutination est évidente dans le tube même du prélèvement. On y aperçoit des amas d'hématies et il faudra savoir distinguer cet aspect de celui que peut donner la formation de rouleaux, dans le cas par exemple, d'une dysglobulinémie. Mais on n'observe pas toujours d'agglutination spontanée et il faut rechercher, dans des conditions artificielles (à 4°C) s'il existe dans le sérum des agglutinines à l'égard des propres globules du sujet et des globules compatibles. La présence d'agglutinines de ce type n'est pathologique qu'à partir d'une certaine concentration et on admet généra-

lement que toute agglutinine froide, dont le titre est supérieur ou égal à $1/32$, est pathologique. Ce critère caractérise à lui seul le type "froide" qui sera défini plus loin.

G - Recherche des hémolysines

1) hémolysine acide

Lorsque le titre des agglutinines froides est très élevé, il est en général facile de mettre en évidence une activité hémolysante de cet anticorps à condition de la rechercher à un pH légèrement acide, 6,5 : c'est la classique hémolysine liée aux agglutinines froides qui est particulièrement active vis à vis des hématies traitées par enzymes. Son titre est considérablement plus faible que celui des agglutinines mais il lui est en général parallèle.

2) hémolysine neutre

Beaucoup plus rarement, on peut observer une hémolysine active à pH neutre et également détectable à l'aide d'hématies traitées par enzymes, en particulier la broméline. Cet anticorps très rare n'a été jusqu'à présent observé que lorsque l'auto-anticorps est de type δ_M et qu'il n'y a pas d'agglutinines froides dans le sérum (voir plus loin : type 2).

3) hémolysine biphasique

Il s'agit là d'un auto-anticorps tout à fait exceptionnel qui est observé dans une maladie caractérisée par une hémoglobinurie paroxystique. L'hémoglobinurie paroxystique a frigore est un syndrome qui est maintenant rare depuis la diminution très importante des syphilis congénitales. Les seuls cas que l'on peut encore rencontrer sont dits "idiopathiques".

Dans ce syndrome, DONATH et LANDSTEINER avaient mis en évidence au début du siècle un anticorps qui hémolysait toutes les hématies connues ainsi que les propres hématies du malade. Cette hémolysine est particulière et facile à distinguer des hémolysines acides et neutres dont nous avons parlé plus haut, car elle est biphasique, c'est à dire que, pour que l'hémolyse ait lieu, il faut deux temps dans la réaction à deux températures différentes : un premier temps, de fixation de l'hémolysine à basse température à 0°C , en présence de complément, et un deuxième temps de lyse, également en présence de complément, à 37°C . Cette réaction est encore celle employée actuellement pour déceler cette hémolysine.

Pendant les crises d'hémoglobinurie, on trouve un test de Coombs direct positif. Cet anticorps est connu maintenant comme une γ_G - globuline ; en effet, si on le fixe à la surface des hématies, il est révélé par une anti-globuline spécifique anti- γ_G . Nous verrons plus loin qu'il a fallu attendre 1964 pour connaître avec précision la spécificité de cet auto-anticorps considéré jusqu'alors comme un anticorps "non spécifique".

H - Autres examens

Les examens définis ci-dessus permettent d'indiquer, avec toutes les précisions souhaitables, les types de l'auto-anticorps anti-érythrocyte, mais il est utile de compléter l'étude des anémies hémolytiques par la recherche d'anticorps d'autre nature : anticorps anti-noyaux, anti-thyréoglobulines, anticorps hétérophiles, facteurs rhumatoïdes, antiglobulines spécifiques ou non, anticorps anti-érythrocytes correspondant à des antigènes rares etc... Ils peuvent être utilisés pour définir avec plus de précision le profil immunologique des maladies : il apparaît de plus en plus que le fait immunologique fondamental n'est pas nécessairement la recherche d'un anticorps anti-érythrocyte.

Remarques pratiques

Si l'on doit effectuer la totalité des examens définis ci-dessus, il serait souhaitable que le laboratoire puisse recevoir pour un adulte, un prélèvement de sang de 10 ml avec anticoagulant et de 20 ml sans anticoagulant. Les échantillons doivent parvenir au laboratoire dans les délais les plus brefs et les examens doivent pouvoir être effectués le jour même du prélèvement. Sauf lorsqu'il y a une auto-agglutination évidente dans le tube à prélèvement, il n'est pas nécessaire d'utiliser la température de 37° C pour le transport. Bien entendu, on devra fournir le maximum de renseignements cliniques et biologiques

CLASSIFICATION (Monsieur SALMON)

A l'aide des tests ci-dessus, il est possible, en conclusion, de définir à laquelle des six catégories suivantes appartient la maladie étudiée. (Tableau IV).

A - Classe I

La classe I (16,5 % des cas) est définie par un test de Coombs de type $\times$ M, qui est toujours en même temps de type complément. La spécificité de l'éluat est toujours anti-I et dans le sérum on trouve un titre élevé d'agglutinines froides, supérieur au 1/32. SALMON propose, pour cette classe l'appellation : type $\times$ M froides

B - Classe II

La classe II (31,5 % des cas) est tout à fait semblable à la première par la nature et la spécificité de l'auto-anticorps, c'est à dire qu'elle est également définie par un test de Coombs de type $\times$ M fixant le complément et que la spécificité de l'éluat est un anti-I, mais il n'y a pas d'agglutinines froides dans le sérum. SALMON propose pour cette catégorie l'appellation : type C' $\times$ M.

C - Classe III

Elle ne comporte que 6,5 % des malades. Elle se définit par un test de Coombs de type complément, isolé, et dans ces cas l'auteur n'a jamais réussi à identifier un anticorps anti-érythrocyte dans l'éluat.

Mr. SALMON propose pour cette catégorie l'appellation type complément, sa spécificité n'étant pas connue.

D - Classe IV

Elle est constituée par 16,5 % de malades pour lesquels le test de Coombs est de type χ_G , isolé, et la spécificité de l'éluat est toujours un anti Rh. SALMON propose pour cette catégorie l'appellation : type χ_G .

E - Classe V

Elle est constituée par 29 % des malades et réalise des test de Coombs mixtes : soit χ_G et χ_M fixant le complément, soit χ_G et complément, et dans le cas où l'éluat est réussie, la spécificité identifiée est celle attendue. SALMON propose pour cette classe l'appellation : type mixte, que les doubles réactions aient été trouvées simultanément ou successivement.

F - Classe VI

Elle est exceptionnelle. Le test de Coombs est de type χ_G pendant les crises d'hémoglobinurie. La spécificité de l'auto-anticorps est anti-Tj^a.

LES AUTO-ANTICORPS : NATURE ET SPECIFICITE

Jusqu'à ces dernières années, on considérait comme non spécifiques les anticorps que l'on trouvait dans les anémies hémolytiques immunes. La méconnaissance de la spécificité de ces auto-anticorps était due au fait que l'on ne disposait pas des hématies rares adéquates. Ces hématies trouvées chez quelques individus sont particulières en ce sens qu'elles manquent de certains antigènes. Et pour qu'ils n'agglutinent pas les hématies rares, les auto-anticorps dévoilent leur spécificité : c'est naturellement celle de l'antigène manquant. Puisque les auto-anticorps ont maintenant une spécificité précise, toute discussion sur la réalité de leur nature d'anticorps devient sans objet.

En outre, on connaît l'équivalent en iso-anticorps de ces auto-anticorps. Comme nous le verrons, l'hémolysine biphasique est un anti-Tj^a, les anticorps de type χ_M sont des anti-I et les auto-anticorps de type χ_G sont des anticorps correspondant à des antigènes du système Rh.

A - l'Hémolysine biphasique anti Tj^a

Depuis les travaux de LEVINE en 1964, sa spécificité est bien connue. Pour mieux la comprendre, un bref rappel du système P est nécessaire. C'est un système de groupe sanguin relativement complexe et il n'est pas de notre intention de le traiter dans cet article. Il suffit de se rappeler que tous les sujets sont Tj (a+), à l'exception de quelques très rares individus qui, n'ayant par cet antigène, sont appelés : Tj (a-). Ces sujets ont dans leur sérum un iso-anticorps correspondant à l'antigène absent de la surface de leurs hématies c'est à dire un anti-Tj^a. C'est en testant les hémolysines biphasiques contre des hématies Tj (a+) et quelques rares hématies Tj (a-) que LEVINE a pu montrer la spécificité de ces hémolysines. Seules les premières hématies étaient hémolysées. Ainsi, l'hémolysine de DONATH-LANDSTEINER n'est que la forme "auto" d'un iso-anticorps hémolysant, naturel, rare, capable d'hémolyser in vivo que les hématies portant les antigènes spécifiques. Le premier exemple montre donc, sans l'ombre d'un doute, que cet auto-anticorps a une spécificité bien définie de groupe sanguin.

B - l'auto-anticorps de type γ_M : anti I

Grâce à l'artifice technique que constitue le lavage des hématies du malade à 4° C, une globuline de type γ_M peut être décelée à la surface des érythrocytes (type II). Cette globuline fixe toujours le complément qui ailleurs reste fixé à la surface de l'érythrocyte quand elle s'élue à 37°C. Sa spécificité est maintenant bien définie : c'est dans la majorité des cas un anti I. Cette spécificité, identifiée grâce à l'étude des éluats, est la même que celle des agglutinines froides classiques caractérisant le type I.

WIENER et ses collaborateurs, il y a quelques années, testant le sérum d'un sujet atteint de la maladie des agglutinines froides contre 22.000 hématies, constatèrent que, seules cinq hématies ne donnaient aucune réaction. Ils appelèrent "I positif" l'antigène porté par les hématies ordinaires, "anti I" l'anticorps correspondant, enfin "I négatif" les cinq sujets qui ne réagissaient pas. Ainsi, les anticorps à titre élevé que l'on trouvait dans le sérum des sujets atteints de la maladie des agglutinines froides, n'étaient-ils plus considérés comme des pan-anticorps, mais comme ayant une spécificité d'antigène de groupe sanguin.

A côté de ces anticorps anti-I, il existe des anticorps anti-i, correspondant à un antigène i, qui n'est autre que le substrat sur lequel agira un gène, le transformant en I. Les systèmes de groupe sanguin I et i, sont donc comparables aux systèmes ABO et Rh où l'antigène H produit, est ensuite transformé en antigène A ou B.

Récemment, MARCUS, KABAT et ROSENFELD, ont montré que certains enzymes comme la galactosidase, la glucosaminidase, mises en présence d'hématies I+, diminuent leur agglutinabilité par un anticorps anti-I. Ceci suggère que les deux sucres simples : galactose et glucosamine, font partie des déterminants

antigéniques de I. C'est le premier exemple de la nature chimique d'un antigène correspondant à un auto-anticorps.

De même, l'auto-anticorps que l'on élue des globules sensibilisés par une χ_M - globuline est, dans la plupart des cas, un anti-I c'est à dire un anticorps n'agglutinant dans certaines conditions que les seules hématies portant l'antigène I. Cette spécificité est, de loin, la plus fréquente. Cependant, dans certains cas, la spécificité de l'éluat est complexe, soit que l'éluat réagisse avec toutes les hématies testées I+ et i+, soit qu'il réagisse seulement avec certaines hématies I+. Le tableau I donne un exemple de ce dernier cas. On voit que l'activité de l'éluat est plus grande vis à vis des hématies

A I+, et encore plus vis à vis des globules rouges A₂ I+ et O I+ : on peut considérer cette spécificité comme étant anti-I, HI, AI.² Contrairement à ce qui se passe pour les éluats de type χ_G , il n'est pas possible de dissocier et, ainsi d'isoler chacune des activités anti-I, anti HI et anti AI. Ceci laisse supposer que ces différentes spécificités sont portées par une seule et même macromolécule. Nous savons d'ailleurs que les χ_M sont des globulines de grande taille et de poids moléculaire élevé ; le nombre de sites anticorps y est élevé de 6 à 12 suivant les auteurs. Il est intéressant de noter que la spécificité de l'éluat n'est pas immuable dans le temps ; elle varie au cours de la maladie et sous l'influence de la thérapeutique.

En définitive, cette χ_M - globuline a une spécificité anti - I portée par les hématies du malade : il s'agit donc bien d'un auto-anticorps. A cette χ_M - globuline il peut s'associer, dans certains cas, un titre élevé d'agglutinines froides. Cependant, comme nous le verrons plus loin, cette association n'est pas exclusive à cette maladie.

C - Auto-anticorps de type G : anti - Rh

Nous avons montré jusqu'à présent que l'hémolysine biphasique correspond à un auto-anti-Tj^a, que la χ_M - globuline correspond à un auto- anti-I. Ces deux spécificités ont pu être précisées grâce à la découverte des hématies rares : Tj (a-) et I-. De même, la spécificité des éluats de type χ_G a pu être définie lorsqu'on a reconnu l'existence de sujets exceptionnels ayant un phénotype Rh totalement, ou partiellement silencieux.

Jusqu'en 1960, seuls quelques éluats pouvaient montrer une spécificité bien précise, anti-e le plus souvent, c'est à dire spécifique d'un antigène $\bar{e}$, qui, comme nous le savons, fait partie du système Rh. WIENER eut l'idée d'étudier les éluats dits "non spécifiques" (c'est à dire qui agglutinaient dans certaines techniques toutes les hématies contre lesquelles ils étaient testés) à l'aide des hématies exceptionnelles dites "en délétion" chez des sujets porteurs d'un segment chromosomique Rh, silencieux. Ces épreuves devaient donner la clé de la spécificité des auto-anticorps de type χ_G .

Un bref rappel du système Rh est nécessaire à la compréhension des

spécificités χ G. Le système Rh comporte plusieurs antigènes simples : D ou Cc ou Ee, et des antigènes composés, produits par les régions frontières entre les loci Cc et Ee. Les associations variables de ces antigènes produits par les gènes correspondants, permettent de définir les divers phénotypes Rh. Les chromosomes responsables de ces phénotypes ont une fréquence plus ou moins grande. Ainsi, parmi les chromosomes produisant l'antigène Rh+ c'est à dire D, les plus fréquents sont R_1 , R_2 et R_3 qui peuvent s'écrire aussi CDe, cDE, cDe. Le tableau II donne un aperçu des antigènes produits par ces divers chromosomes Rh.

On voit qu'à côté des chromosomes normaux des sujets Rh+ ou Rh-, il peut exister des chromosomes totalement silencieux, donnant en double dose le phénotype "Rh nul" comme dl, ou partiellement silencieux comme pdl ou NOU. : ces divers types de chromosomes correspondent à une zone silencieuse de plus en plus rétrécie mais concernant au moins le segment qui, normalement produit les antigènes E ou $\bar{e}$ (voir tableau II). Les termes "dl et pdl" signifient respectivement "deletion" et "partial deletion", car on supposait que de tels chromosomes manquaient réellement d'un segment plus ou moins long de matériel génétique. En fait, il vaut mieux les appeler "chromosomes silencieux" car on ne possède aucune preuve morphologique qu'il y ait délétion et il est beaucoup plus probable que ces segments sont simplement inactifs (on peut d'ailleurs remarquer qu'il en est de même pour le chromosome "r" qui ne produit aucun antigène décelable dans la zone D : il est silencieux pour ce segment). C'est l'étude de ces sujets ayant un phénotype Rh exceptionnel qui a permis à WIENER de préciser de façon absolue la spécificité d'un grand nombre d'éluats d'anémie hémolytique, chauds, considérés jusqu'alors comme aspécifiques. Ainsi, les hématies qui manquent de certains, ou de tous les antigènes du système Rh classique, ont cependant d'autres antigènes que reconnaissent les éluats d'anémie hémolytique de type G.

En effet, les éluats ont trois types possible d'anticorps (tableau III) : soit anti-nl c'est à dire actif vis à vis des hématies "normales" seulement, soit anti pdl c'est à dire actif vis à vis des hématies en "délétion partielle", soit anti-dl c'est à dire agglutinant toutes les hématies actuellement connues et en particulier, les hématies en "délétion totale" ou "Rh nul". Selon l'expérience, ces spécificités : anti-nl surtout, anti-pdl et anti dl, sont les plus fréquentes. Cependant, dans certains cas ou par des techniques plus complexes, on peut mettre en évidence des spécificités correspondant à un antigène du système Rh classique : anti-D, anti-C, anti- $\bar{c}$ etc... Contrairement à ce qu'il se passe pour les éluats de type χ M, ici les éluats plurispécifiques c'est à dire comportant au moins deux spécificités, sont de véritables mélanges d'anticorps qu'il est facile de séparer par absorptions sélectives et éluations.

Dans ce type d'anémie hémolytique comme d'ailleurs dans le type "mixte" où deux types de globulines sont présentes à la surface de l'érythrocyte, il est fondamental de faire une étude du sérum pour rechercher un éventuel auto-anticorps. Lorsqu'on l'y trouve, il possède souvent la même spécificité que l'anticorps sensibilisant les hématies. Il semble admis, à l'heure actuelle que cet auto-anticorps libre ne signifie pas qu'il existe une saturation des

sites antigènes des érythrocytes. Les auto-anticorps libres et fixés ont, en réalité une affinité différente de leur antigène. Quoiqu'il en soit, cette recherche d'un auto-anticorps libre dans le sérum est intéressante à plusieurs titres.

En premier lieu, la présence d'un tel anticorps comporte une signification pronostique plus grave comme l'ont déjà montré DACIE et DAUSSET.

En corollaire, la disparition de cet, ou de ces, auto-anticorps libres sous l'influence de la thérapeutique, corticoïdes ou autres, permet d'en juger la validité. De plus, en cas de transfusion, il semble logique d'éviter l'utilisation des hématies portant le ou les antigènes correspondants à cet ou ces auto-anticorps. Ce point sera développé plus loin quand nous considérerons le rôle pathogène des auto-anticorps d'anémies hémolytiques auto-immunes.

D - Les anticorps associés

L'analyse des spécificités des auto-anticorps anti-érythrocytes conduit à l'idée que les cellules formatrices d'anticorps sont anormales, fabriquant des anticorps anti-Rh complexes ou anti-I contre des antigènes qu'elles semblent ne plus savoir reconnaître. Cette anomalie n'est pas, en fait, isolée : en effet, CLEGHORN a, le premier, démontré que ces malades avaient une aptitude particulière à former certains iso-anticorps que l'on trouve, d'ailleurs exceptionnellement chez les sujets normaux et qui sont dirigés contre des antigènes dits "privés", portés par quelques rares individus (W_r^a , M_i^a , C_l^a , etc...).

A côté de ces iso-anticorps spécifiques d'antigènes rares de groupes sanguins, on trouve également, avec des fréquences plus ou moins grandes, des anticorps de diverses natures : anticorps anti-thyroïdiens, hétéro-agglutinines, facteurs rhumatoïdes, anti-globulines non spécifiques dont la fréquence est significativement plus élevée que chez les témoins de même âge et de même sexe. Toutes les modifications immunologiques rendent compte d'un trouble profond du système immunologique, formateur d'anticorps, qui dépasse de très loin la simple capacité de formation d'auto-anticorps anti-érythrocytes.

CORRELATIONS CLINIQUES

A - La classification nouvelle

repose donc sur la nature et la spécificité des auto-anticorps, définis respectivement par le test de Coombs direct et par l'étude des éluats. On peut se demander si une telle distinction revêt un certain intérêt clinique. L'analyse d'un grand nombre de cas d'anémie hémolytique acquise a permis de répondre à l'affirmative en établissant certaines corrélations entre ces définitions immunologiques et l'étiologie des anémies hémolytiques acquises. De cette étude, voici en résumé les faits essentiels :

1) les "M froides" répondent à un cadre précis : si nous excluons les très rares cirrhose hépatiques avec anémie hémolytique clinique qui sont d'ailleurs exclusivement de ce type, la plupart des M froides

couvrent trois étiologies précises :

- les hémopathies malignes, lympho et réticulosarcomes,
- l'infiltration lymphoïde de la moëlle, entité différente de la leucose lymphoïde chronique par son absence d'adénopathies périphériques et d'anomalies sanguines,
- enfin, la classique maladie des agglutinines froides.

2) les types X M et complément

ne montrent pas, semble-t-il de différences. Dans ce groupe, il est intéressant de noter qu'une étiologie est découverte fréquemment, ce qui est très différent des X G et mixtes, comme nous le verrons. Cette étiologie, qu'il faut donc rechercher systématiquement et avec obstination, est variable, allant des hémopathies malignes aux collagénoses.

3) dans les types X G et mixtes

il est plus difficile de trouver une étiologie précise ; plus de la moitié des malades doivent être classés comme "idiopathiques chroniques". Un autre fait intéressant à souligner, est la grande fréquence du type mixte dans le lupus érythémateux et dans la maladie de Waldenström.

Il apparaît donc que la précision supplémentaire dans le diagnostic immunologique de l'auto-anticorps sensibilisant l'érythrocyte, apportée par ces définitions nouvelles, permet au clinicien d'orienter ses examens vers certains diagnostics cliniques. Chez un adulte, une anémie hémolytique acquise sera retrouvée. Par contre, dans la grande majorité des cas de type X M, l'étiologie devrait pouvoir être précisée : les hémopathies malignes étant de loin les plus fréquentes.

B - Types cliniques bien individualisés

C'est le cas par exemple, des anémies hémolytiques acquises à début brutal, survenant chez le jeune enfant après une phase prodromique rhinopharyngée ou pulmonaire. Malgré le début dramatique, l'évolution est bénigne, les transfusions sont parfois inutiles et les corticoïdes ont une action bénéfique sur l'hémolyse qui s'arrête rapidement. Or, il est remarquable de constater que ces anémies hémolytiques acquises sont toutes de type X M ou complément et non éluables, c'est à dire qu'aucune spécificité d'anticorps de groupe sanguin ne peut être précisée.

En définitive, la réponse de l'immunologiste peut être précieuse ici pour le pronostic et la thérapeutique : chez un enfant, une anémie hémolytique brutale, de type C' ou X M, sera très sensible aux corticoïdes et curable.

Dans la plupart des cas, les anémies hémolytiques acquises sont à

auto-anticorps chauds (80 %) ; moins souvent, (20 %) elles sont à auto-anticorps froids. Certaines formes peuvent associer les deux types d'anticorps soit successivement (Observation de CHAPT) soit simultanément (ORSINI).

MECANISME DES HYPERHEMOLYSES

L'action se situe au niveau de la membrane. Les complexes antigènes anticorps fixant le complément causent une lyse in vitro non par action sur le métabolisme intracellulaire mais par action directe sur la membrane avec perte de protéines et création de brèches dans la cellule. Certaines ont même pu être vues au microscope électronique. Elles ne peuvent pas être colmatées par les grosses molécules.

Un conflit immuno-hématologique plus modeste peut léser la membrane de façon moindre, entraîner une sphérocytose discrète et une séquestration des cellules dans le système réticulaire du foie et de la rate .

Le ralentissement du transit cellulaire dans ces tissus augmente la sphérocytose et favorise la lyse ultérieure.

L'HEMOLYSE

Les auto-anticorps dont nous venons de voir qu'ils étaient spécifiques d'un antigène porté par les érythrocytes du malade, sont-ils responsables de l'anémie ? L'étude de la demi-vie des hématies marquées au 51 Cr permet de répondre à cette question.

L'hémolyse est en général, plus sévère dans les anémies hémolytiques de type G et mixte que dans celles de type X M et X M froides. Le tableau IV de SALMON résume l'étude dans 30 cas : la demi-durée de vie est très raccourcie dans le type X G et mixte (8,4 jours en moyenne) et raccourcie tout de même dans les autres types X M froides (respectivement 16,8 jours et 17,2 jours en moyenne) dans nos observations.

Schématiquement, la séquestration des hématies est différente entre ces deux groupes : pour les X M et les X M froides, elle est hépato-splénique rendant illusoire la splénectomie ; pour les X G et mixtes, elle est, le plus souvent splénique et c'est dans ce cas seulement que l'échec de toute thérapeutique, telle que les corticoïdes, les immuno-dépresseurs ou les radiations a pu amener à pratiquer une splénectomie qui, parfois s'est avérée salutaire.

La relation directe entre la spécificité même de l'auto-anticorps et l'hémolyse a pu être démontrée pour certains cas d'anémie hémolytique de type X G, comme les tableaux V et VI en montrent deux exemples. Par contre, aucun élément expérimental aussi décisif n'est encore disponible pour les autres types d'anémies hémolytiques à auto-anticorps.

Une conclusion pratique importante découle de ces faits lorsqu'on doit sélectionner des flacons de sang quand les transfusions sont indiquées : chez un receveur CcDee, ayant un auto-anticorps anti- $\bar{e}$ + nl, où l'anti- $\bar{e}$ paraît le plus nocif, il est évident que l'on doit transfuser du sang ccDEE. Mais le choix est rendu difficile s'il s'agit d'un sujet Rh négatif, chez qui une transfusion de sang ccDEE compromettrait l'avenir car l'apparition ultérieure d'un anti D viendrait, très probablement, sérieusement compliquer le problème. En fait, il faudrait pouvoir transfuser ces malades le moins souvent possible, en essayant de maintenir par les corticoïdes une hémolyse compensée à un niveau acceptable.

MECANISME DE FORMATION DES AUTO-ANTICORPS

Les études de la nature et surtout de la spécificité des auto-anticorps ont apporté un certain nombre d'éléments nouveaux dans la compréhension de la physio-pathologie des anémies hémolytiques.

Le premier point, le plus fondamental, est que désormais la question de savoir si ces globulines décelées à la surface des hématies sont réellement des auto-anticorps, ne se pose plus. En effet, on connaît la spécificité de l'antigène sur lequel il se fixe (Tj^a , Rh, I) et ils ont leurs homologues dans les iso anticorps d'immunisation (anti Tj^a , anti nl, anti I). Les antigènes ainsi définis, répondent parfaitement à la définition des produits génétiques reconnus par l'anticorps spécifique. Il n'y a pas de raison qu'on ne les considère comme anticorps seulement lorsqu'ils sont impliqués dans un mécanisme d'iso-immunisation et non d'auto-sensibilisation.

Mais ce qu'il faudrait pouvoir expliquer, c'est le déterminisme par lequel l'organisme forme des anticorps contre ses propres antigènes et pourquoi en particulier, contre ses antigènes Rh, P ou i et non les autres. On est ici dans le domaine des hypothèses. Cependant, l'analyse des conditions d'apparition de ces auto-anticorps spécifiques devrait permettre de déceler certaines des circonstances favorisant la formation d'auto-anticorps.

Il peut s'agir d'une néoplasie : les auto-anticorps que nous avons décrits sont particulièrement fréquents au cours des leucémies lymphoïdes chroniques et de nombreuses hémopathies malignes.

Les maladies virales ou assimilées sont également en cause dans certaines anémies hémolytiques en particulier les anémies de type χ M froides succèdent à une pneumonie à mycoplasma ou à une affection grippale etc... De même, les anémies hémolytiques aiguës, curables de type χ M chez l'enfant, présentent une allure infectieuse évidente au point de vue clinique, bien que leur étiologie soit encore inconnue. Un autre exemple de déclenchement externe peut être trouvé dans le rôle de certains médicaments, dans l'apparition de certaines anémies hémolytiques, par exemple la "Métyl dopa" peut provoquer

l'apparition d'un auto-anticorps de type χ G. D'autres causes encore peuvent être en jeu, pouvant expliquer, par exemple, l'apparition d'anémie hémolytique avec auto-anticorps de type χ G ou χ M au cours de la pose de prothèses cardiaques. Enfin, la stimulation antigénique elle-même, peut être incriminée dans la formation d'auto-anticorps soit qu'il s'agisse d'une réaction croisée, soit qu'il s'agisse d'un phénomène plus complexe.

Il est enfin, de plus en plus probable qu'un facteur génétique doit être nécessaire à l'élaboration des auto-anticorps et que, sous les diverses indications décrites ci-dessus, la maladie ne survient réellement que sur un certain "terrain". Cette notion, en effet, semble se dégager des études statistiques récemment entreprises, concernant les fréquences d'apparition des auto-anticorps chez les sujets atteints de certaines maladies auto-immunes, chez leurs apparentés et chez les témoins normaux : il semble qu'on observe des différences significatives dans la formation entre les apparentés et les normaux. Un modèle expérimental de ces faits a été apporté par l'étude des anémies hémolytiques des souris NZB, étudié en Nouvelle Zélande. Une série impressionnante de preuves que la maladie est génétique a été apportée et il s'agit là d'une anémie hémolytique tout à fait comparable à celle qui survient chez l'homme.

T R A I T E M E N T

Le traitement a une double visée :

- pallier la crise de déglobulisation aigüe qui menace le pronostic vital ;
c'est le rôle des transfusions
- combattre le processus d'auto-immunisation. La splénectomie est le procédé le plus ancien mais ses résultats sont aléatoires.

L'avènement de l'hormonothérapie en 1950 (ACTH, CORTISONE) a permis de nombreux succès thérapeutiques.

LES TRANSFUSIONS

Elles ont longtemps représenté le seul moyen thérapeutique et nul ne songe à nier leur valeur.

La quantité de sang administrée est en principe l'équivalent du centième du poids de l'enfant, mais ce chiffre peut être dépassé en cas d'anémie très intense.

Les transfusions de culot globulaire (globules simplement déplasmatisés) ou de globules lavés permettent d'éviter quelques inconvénients, les chocs sériques et évitent l'introduction de complément. Elles permettent en plus d'injecter une quantité maxima de sang sous plus faible volume en évitant

d'augmenter la masse circulante. Le groupage est parfois difficile du fait de l'auto-agglutination spontanée.

Dans le cas de transfusions mal tolérées, il serait souhaitable de ne perfuser que des globules présentant le minimum d'affinité pour les auto-anticorps, du malade. L'épreuve de compatibilité (avec test de Coombs indirect) sera demandée.

Toutefois, à l'heure actuelle, leurs indications ne sont posées qu'avec les plus grandes réserves. Ainsi, elle ne seront faites qu'en cas d'urgence, à la demande, afin de ne pas augmenter les risques d'iso-immunisation, d'hémochromatose et d'hépatite ictérique.

En effet, les malades atteints d'anémie hémolytique acquise à auto-anticorps ont la propriété de former en même temps ou successivement plusieurs types d'auto-anticorps. De plus, ils ont un pouvoir exceptionnel de formation d'iso-anticorps naturels.

Des exsanguino-transfusions ont été proposées ; leurs résultats sont inconstants et transitoires.

Une seule indication reste valable : le blocage rénal par l'hémoglobine avec hyperazotémie et anurie au cours de très rares anémies hémolytiques suraiguës.

En conclusion, les transfusions constituent le moyen thérapeutique pour franchir le cap dangereux de l'hémolyse initiale.

LA SPLENECTOMIE

Elle a une action favorable certes, mais très inconstante. De plus, elle n'est pas curatrice. Dans les formes aiguës, elle peut être pratiquée pour résoudre un problème vital au début de l'affection.

Il est possible que son ablation agisse à la fois en supprimant l'un des foyers d'élaboration des auto-anticorps et le siège électif de la destruction globulaire. L'intérêt du radio-chrome en vue de la splénectomie est capital. Si la captation splénique est préférentielle, l'indication opératoire est formelle. Dans le cas contraire, l'intervention peut être envisagée, mais les résultats sont plus incertains (la rate produit certes des anticorps, mais elle n'est pas la seule).

Les critères de la splénectomie sont les suivants :

- transfusions de plus en plus fréquentes pour pallier à des crises de déglobulisation de plus en plus fréquentes,
- échec du traitement hormonal.

Le pourcentage de cas justifiables de la splénectomie est faible.

.../...

LA CORTICOTHERAPIE

est devenue la thérapeutique principale de cette affection.

C'est DAMESHEK qui, le premier, l'utilisa à la Mayo Clinic de Rochester avec des résultats encourageants.

Elle doit être donnée de façon continue mais avec toutes les précautions d'usage.

Son mode d'action est loin d'être élucidé. Pour tous les auteurs, la Cortisone aurait pour effet essentiel de diminuer le taux des anticorps. Mais ceci n'explique pas la persistance couramment observée d'un test de Coombs fortement positif après administration d'hormone et même après la guérison clinique.

A -- LA PREDNISONE

est le plus souvent employée ; les doses utilisées sont en général fortes : de 0,5 à 3 mg par kilogramme et par jour (en moyenne 2 mg par kilogramme et par jour) ; elles sont définies grâce aux numérations successives.

On doit tendre à équilibrer l'hémolyse sans l'apport de sang transfusé.

Dès le cap difficile franchi, un traitement d'entretien sera institué, fonction de l'évolution. En moyenne, il suffit alors de doses très faibles pour maintenir un état satisfaisant (0,5 mg par kilogramme et par jour).

B -- LA MOUTARDE

est également employée, moins fréquemment. Elle a quelques succès à son actif.

AUTRES THERAPEUTIQUES

D'autres traitements ont été proposés :

- les moutardes à l'azote
- les drogues immuno suppressives (WORLLEDGE 1968) : Imuran (MASSINO L. 1966) qui en agissant sur le S.R.E., peuvent améliorer l'état général.

Toutefois, il ne semble pas que ces traitements puissent rivaliser avec la Corticothérapie.

Les résultats de la thymectomie sont plus qu'aléatoires (OSKI 1965).

CONDUITE THERAPEUTIQUE

DANS L'ANEMIE HEMOLYTIQUE AIGUE TRANSITOIRE

Le traitement d'urgence sera : les transfusions. Il est capital de surveiller non seulement la reglobulisation par des numérations répétées mais aussi le taux de la réticulocytose sanguine et de l'érythroblastose médullaire, pour apprécier la tendance à la régénération.

Dans le cas où l'examen immunologique a révélé la présence d'auto-anticorps, il faut s'opposer à la production de ces derniers par l'hormonothérapie.

Il existe des cas où l'hormonothérapie se trouve formellement indiquée de façon précoce. Ce sont les cas où

- l'anémie reste intense malgré de nombreuses transfusions
- la réticulocytose est faible ou modérée
- l'érythroblastose médullaire est minime ou à plus forte raison absente.

Dans les formes où il existe une érythroblastopénie médullaire, une granulopénie et une thrombopénie, traduisant l'extension du processus d'auto-immunisation, le traitement hormonal doit être institué d'urgence

DANS LES FORMES CHRONIQUES A POUSSÉES AIGUES SUCCESSIVES

Dès que l'évolution prend une allure trainante, les transfusions doivent être utilisées avec prudence.

Des culots globulaires seront donnés préférentiellement dans un

but uniquement palliatif.

La corticothérapie sera la base du traitement : traitement d'attaque puis le plus rapidement possible d'entretien.

La splénectomie sera envisagée :

- si la corticothérapie est utilisée à doses trop élevées
- si elle est mal tolérée
- si de multiples transfusions sont nécessaires
- si à l'épreuve du Radio-Chrome, la captation splénique se montre préférentielle.

Le but du traitement chez l'enfant est de parvenir, sans traitement inutilement agressif, à la période de désensibilisation qui, dans la moitié des cas environ, se produira spontanément au bout de quelques semaines.

C O N C L U S I O N S

Nous avons présenté une observation d'anémie hémolytique par auto-anticorps :

- à début brutal,
- à évolution chronique,
- avec atteinte des trois lignées médullaires.

- Le test de Coombs positif tout au long de l'évolution et la présence d'anticorps antileucocytes ont signé l'origine immuno-logique des troubles.

- le traitement a été palliatif par transfusions , et curatif par Cortisone.

Le tableau clinique des anémies hémolytiques à auto-anticorps se caractérise par les signes suivants :

- le plus souvent, un début aigu : asthénie, pâleur, urines foncées, et splénomégalie inconstante
- une évolution variable : certaines anémies hémolytiques acquises guérissent complètement en moins de 6 mois, en général 2 mois. Les autres, plus nombreuses, à début brutal le plus souvent, mais parfois progressif, évoluent sur le mode subaigu avec crises de déglobulisation répétées mais espacées, la maladie se déroulant au total sur 15 à 18 mois.

Les signes hématologiques sont ceux habituels à toute anémie hémolytique avec signes de régénération sanguine et médullaire très importante et des signes d'hémolyse plus ou moins discrets. La résistance globulaire est le plus souvent normale. L'intensité de la réaction médullaire est propre au jeune âge.

Dans quelques cas, l'atteinte médullaire d'une , de deux ou des trois lignées domine le tableau clinique et pose de difficiles problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

L'étude immuno-hématologique est essentielle. Elle comporte la recherche des auto-anticorps froids (agglutinines complètes ou incomplètes mises en évidence par le Test de Coombs direct et indirect) des auto-anticorps chauds (agglutinines le plus souvent incomplètes mises en évidence par le test de Coombs direct et indirect), la mise en évidence de l'auto-agglutination en milieu albumineux après sensibilisation par la papaïne ou la trypsine, enfin la recherche des hémolysines chaudes, froides, ou biphasiques. L'intérêt majeur du test de Coombs doit être souligné : c'est bien souvent le seul examen positif.

La plupart des anémies hémolytiques par auto-anticorps sont à auto-anticorps chauds (80 %) ; 20 % sont à auto-anticorps froids. Certaines formes peuvent associer les deux types d'anticorps, soit successivement, soit simultanément. L'étude des anémies hémolytiques acquises à auto-anticorps dits chauds a montré que ce groupe était très hétérogène.

Une nouvelle classification des anémies hémolytiques acquises fondée sur la nature de l'anticorps fixé à la surface de l'hématie : gamma M, gamma G associé ou non au complément (aucun auto-anticorps anti-érythrocyte gamma A n'a été jusqu'ici décelé) et sur la spécificité de cet auto-anticorps a été proposée. Six classes différentes sont ainsi distinguées.

Chez le nourrisson, ces enquêtes immunologiques sont souvent difficiles à pratiquer et sont presque toujours perturbées par les transfusions qu'impose la gravité du syndrome.

L'étiologie de ces anémies hémolytiques à auto-anticorps est encore très mal connue. L'origine virale a pu être prouvée par l'isolement du virus et les réactions sérologiques. Elle est retrouvée dans les cas d'anémies hémolytiques aiguës à début brutal.

Les anémies hémolytiques acquises chroniques peuvent être secondaires à diverses hémopathies lymphoréticulaires ou associées à une collagénose. L'étude cytologique de la moelle, l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse des produits sériques, la recherche de cellules LE et d'anticorps anti-noyaux doivent être systématiques comme première recherche.

Cependant, le plus souvent l'enquête reste négative et aucune étiologie n'a pu être retrouvée malgré le recul : l'anémie est dite idiopathique.

Le traitement

Les transfusions (culots globulaires au mieux) ont le but de pallier les crises de déglobulisation. Elles ne seront toutefois faites qu'en cas d'absolue nécessité pour éviter d'augmenter les risques d'iso-immunisation.

La corticothérapie ou l'ACTH ont permis de très nombreux succès.

La durée du traitement est variable : il doit être si possible poursuivi au moins jusqu'à la guérison clinique et hématologique.

La splénectomie est le plus souvent envisagée en cas d'échec du traitement médical. On n'y recourt qu'en cas de nécessité absolue et sur le vu d'une captation splénique préférentielle à l'épreuve du radio-chrome.

Vu :
Le Président
Signé : A. ROSSIER

Vue :
Le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Signé : R. MALLET

HEMATES-TESTS BROMELINES MILIEU SALIN 22°C		ACTIVITE D'UN ELUAT COMPLEXE						Score	ACTIVITE D'UN ELUAT SIMPLE						Score
		1	2	4	8	16	32		1	2	4	8	16	32	
0	I-	—	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	0
0	I-	—	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	0
A ₁	I-	—	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	0
O _h	I+	++	++	+	—	—	—	23	++	++	(+)	—	—	—	18
B	I+	++	+	+	—	—	—	20	++	+	+	—	—	—	12
A ₁	I+	++	++	++	+	(+)	—	33	++	+	(+)	—	—	—	15
A ₂	I+	++	++	+	++	+	—	39	++	+	(+)	—	—	—	15
0	I+	++	++	++	++	+	—	43	++	+	(+)	—	—	—	15
ANTI-I, A I, H I								ANTI-I							

T A B L E A U I

		ZONES PRODUISANT LES ANTIGÈNES						
		D	G	C ou c	antigènes composés	E ou e		
Chromosomes normaux (nl)	R ₁	+	+	+	Co	+		
	R ₂	+	+	+	cE	+		
	R ₀	+	+	+	ce	+		
	r	-	-	+	ce	+		
	r ⁿ	-	-	+	cE	+		
	r ⁱ	-	+	+	Ce	+		
Chromosomes Silencieux	dl	-	-	-	-	-		
	pdl	D ⁺⁺⁺	+	-	-	-		
		Dc ⁺⁺	+	+	(ce)	-		
	NOU.	DC ⁺	+	(+)	(Ce)	-		

Les antigènes produits par
les diverses régions du
"chromosome" portant le
gène Rh.

T A B L E A U I I

	HEMATIES NORMALES		HEMATIES DITES EN DELETION	
	e +	e--	partielle D--/D--	totale ---/---
ANTI - e	+	-	-	-
ANTI - nl	+	+	-	-
ANTI- pdl	+	+	+	-
ANTI - dl	+	+	+	+

LES AUTO-ANTICORPS DES ELUATS γ -GLOBULINIQUES D'ANEMIE
HEMOLYTIQUE ACQUISE

T A B L E A U I I I

		FROIDES	γ_M	C'	γ_G	MIXTES
NOMBRE D'EPREUVES		4	6	0	11	9
VALEUR MOYENNE		17,2 j	16,8 j		8,4 j	8,3 j
SEQUESTRATION	SPLENIQUE	—	+		+++	+++
	MIXTE	++	++		+	++
	HEPATIQUE	—	+		—	+

30 ETUDES DE DEMI-VIE DES HEMATIES
MARQUEES AU ^{51}Cr

T A B L E A U I V

Ancienne classification		Nouvelle classification		Type
FROIDES		γ_M C' avec titre d'anticorps sérique élevé		FROIDES
CHAUDES	Non ↙ ↘ ↔	γ_M C' avec titre d'anticorps sérique normal		γ_M M
		C'		Complément
		γ_G		γ_G
		$\gamma_G + C'$ et $\gamma_G + \gamma_M C'$		MIXTES
Intermédiaires				

TABIEAU IV Bis

HEMATIES D c E / D c E : ($\bar{e}$ - n1 +) : . 14 jours

HEMATIES D C e / d c e : ($\bar{e}$ + n1 +) : 4 jours

L'ANTI-n1 EST HEMOLYTIQUE, IN VIVO, A UN DEGRE MOINDRE QUE
L'ANTI- $\bar{e}$

DEMI-VIE DES HEMATIES MARQUEES AU ^{51}Cr , CHEZ UNE MALADE
CDe/cde AVEC AUTO-ANTICORPS ANTI- $\bar{e}$ + n1

T A B L E A U V

HEMATIES	D - - / D - -	:	($\bar{e}$ - nl -)	:	23 jours
HEMATIES	D c E / D c E	:	($\bar{e}$ - nl +)	:	24 jours
HEMATIES	d c e / d c e	:	($\bar{e}$ + nl +)	:	12,5 jours

ANTI- $\bar{e}$ PARAÎT RESPONSABLE DE LA DIMINUTION DE SURVIE

DEMI-VIE DES HEMATIES MARQUEES AU ^{51}Cr CHEZ UNE MALADE
dce/dce AVEC AUTO-ANTICORPS ANTI- $\bar{e}$ + nl.

T A B L E A U V I

ANNEXE DE DEMANDE DE RENSEIGNEMENTS

EXAMEN IMMUNO - HEMATOLOGIQUE

Prélever : . 20 ml de sang sans anticoagulant
 . 10 ml de sang avec citrate de Na

: Nom :
 en demandé par : Date de naissance :
 tal : Adresse :

Diagnostic, ou éléments motivant l'examen immunologique :

Antécédents :

Signes cliniques :

Ictère	Splénomégalie	Hémorragies
Hémoglobinurie	Hépatomégalie	Purpura
Pâleur	Ganglions	Signes divers

Autres signes :

Biologie :

Hématies	Leucocytes PN	Electrophorèse alb.
Réticulocytes	PE	α_1
Bilirubinémie totale	L	α_2
Bilirubinémie conjuguée	M	β
Résistance osmotique	Plaquettes	γ

Cytologie :

Myélogramme ou autres

Traitement :

Splénectomie :

Transfusions : nombre

Date de la dernière :

réactions observées :

Corticoïdes : Dose :

Date :

Antimitotiques :

Autres traitements :

B I B L I O G R A P H I E

AQUIRED hemolytic anemias - Congrès de la Société européenne d'hématologie. Vienne, 28 août - 2 septembre 1961. Comptes-rendus. Bâle, Karger, 1962 - Part. 2. pp. 311-317 (29 p.) illus., tabl., graph. Bibliog. en fin de communication.

AJURIA GOTTALD, E. et DORANTES MESA, S. - anemia hemolitica adquirida. - Boletín medico des hospital infantil de Mexico 1965, 22, N° 4, julio-agosto pp. 475 - 483 tabl. Bibliog. pp. 482 - 483.

ANEMIES hémolytiques de l'enfant - Médecine infantile, Paris 1966, 73, N°4 avril pp 287 - 355 tabl. Bibliog. en fin d'articles.

ANEMIES Hémolytiques acquises - Revue du praticien, Paris 1967, 17, N° 17, 11 juin pp. 2399 - 2507 illus., tabl. graph., Bibliog. en fin d'articles.

BERKMAN, M. - Les anémies hémolytiques acquises primitives du jeune enfant. Actualités pédiatriques, 1ère série. Paris, Doin, 1959 pp 77 - 92 illus. 1 référence p. 92.

BERKMAN, Max - Les anémies hémolytiques acquises primitives otidiopathiques du jeune enfant. Etude d'ensemble à propos de onze observations. S.l.n.n.n.d. 153 p. tabl. 27 cm Thèse-Paris-Faculté de Médecine.

BONVINI, E. - Osservazioni clinico-terapeutiche su un caso di anemia emolitica autoimmune in bambina di età scolare. MINERVA PEDIATRICA, Torino 1961, 13, N°3-4 28 gennaio pp. 50 - 56 graph. Bibliog. pp. 55 - 56 Résumés en français, anglais, allemand et espagnol.

BORRONE, C. (et al.) L'anemia emolitica autoimmune nell'età pediatrica. Presentazione di sette casi. MINERVA PEDIATRICA, Torino 1966, 18, N° 24, 25 agosto pp. 1255-1281 tabl., graph. Bibliog. pp. 1279-1281 (139) Résumé en anglais pp.XXXVII.

BRUNET, P. ; NAJEAN, Y. et BERNARD J. - Etude de dix cas d'association d'anémie hémolytique, idiopathique immunologique et de purpura thrombopénique. SEMAINE DES HOPITAUX, Paris 1964, 40, N° 5, 26 janvier pp. 294-302 tabl. Bibliog. pp 301 - 302 (46).

BURNET, F. M. An experimental model of auto-immune haemolytic anaemia AUSTRALIAN ANNALS OF MEDECINE, Sydney 1963, 12, N° 1n february pp. 3 - 5 2 références p.5.

BURNET, M. et HOLMES, M.C. - Genetic investigations of autoimmune disease in mice. - NATURE, London 1965, 207, N° 4995, July 24 pp. 368-371 tabl., graph. Bibliog. en fin d'article.

CHAPTAL J. (et al.) Anémies hémolytiques par auto-anticorps (à propos de cinq observations). MONTPELLIER MEDICAL 1964, 66, N°2, septembre-octobre pp. 84-93 tabl., graph. Bibliog. p. 93.

CHRISTEN, J. P. ; JACOTTET, M. et WUILLERET ; B. Anémie hémolytique immunologique par auto-anticorps. 1 - Clinique. 2 - l'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps de l'enfant . C.P. étudiée à la lumière des tests immuno-hématologiques érythrocytaires. - HELVETICA PAEDIATRICA ACTA, Basel 1958, 13, N°2 April pp. 131-139 et pp. 140-149 tabl., graph. Bibliog. pp. 148-149 Résumés en anglais allemand et italien.

COLOMBANI, J. et DAUSSET, J. - Anémies par trouble extracorporelle. (Anémies hémolytiques par auto-anticorps) . - Annales de Biologie clinique, Paris 1967 25, N°314, Mars - avril pp. 287 - 308 tabl. Bibliog. pp. 306-308 (55) Résumé en anglais .

COOMBS, R.R.A. Immunopathology - BRITISH MEDICAL JOURNAL, London 1968, I, N° 5592, March 9 pp. 597-602 illus. Bibliog. p. 602.

CORTESI, M. - Un caso di anemia emolitica acuta da autoanticorpi in una bambina della prima infanzia.- MINERVA PEDIATRICA, Torino 1961, 13, N° 41, 13 ottobre pp. 1375 - 1379 graph. Bibliog. p. 1379 - Résumés en français, anglais, allemand et espagnol.

COUTEL, Y. (et al.) - Anémie hémolytique aigüe idiopathique avec auto-anticorps chauds chez un enfant de 9 ans. Guérison - ARCHIVES FRANÇAISES DE PEDIATRIE, Paris 1962, 19, N°2, février pp. 253-261 tabl. Bibliog. pp. 259-261.

CROSBY , William H. et RAPPAPORT, Henry - Autoimmune hemolytic anemia. 1- : analysis of hematologic observations with particular reference to their prognostic value. A survey of 57 cases. - BLOOD, New York, 1957, 12, N°1 January pp. 42-55 tabl., graph Bibliog. p. 55 - Résumé en inter lingua.

DACIE, J.V. - The hemolytic anemia congenital and acquired. By J.V. Dacie... London, J.& A. Churchill, 1954. - x, 525 p. pl. (illus), tabl., diagr. 22 cm¹/₂. "References" à la fin des chapitres.

DACIE J.V. - The auto-immune haemolytic anemias - THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, New York 18, N°5, May pp. 810-821 illus., tabl., diagr. Références pp. 819 - 821.

DACIE J.V. - Autoimmune haemolytic anaemias - ACTA HAEMATOLOGIA, Basel 1958 20, N°1 - 4 juillet octobre pp. 131-136.

DAMESHEK William et KOMNONOS, Zacharias D. - The présent status of treatment of auto-immune haemolytic anemia with ACTH and cortison - BLOOD..., New York 1956 11, N°7, july pp 648-664 tabl. graph. Bibliog. pp. 663-664 Résumé en interlingua.

DAUSSET J. et COLOMBANI J. - The serology and the prognosis of 128 cas of auto-immune hemolytic anemia - BLOOD, New York 1959, 14, N° 12, December pp. 1280 - 1301 tabl. Bibliog. pp. 1299 - 1301 - Résumé en interlingua.

DI PIERO, G. ; MENCARINI, L. et STEGAGNO, G. - Anemia emolitica autoimmune con auto-anticorps anti-c in lattante. (Guarigione clinica dopo 23 mesi) RIVISTA DI CLINICA PEDIATRICA, Firenze 1966, 77, N°6, giugno pp. 305-313 radios., graph. Bibliog. p. 313 Résumé en anglais et allemand.

DOBBS, C.E. Familial auto-immune hemolytic anemia ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE Chicago 1965, 116, N°2, August pp. 273-276 illus. tabl. Bibliog. p. 276.

DREYFUS B. ; DACIE J.V. ; SALMON C. (et al.) - Anémies hémolytiques auto-immunes (In : Colloque sur les anémies hémolytiques. Hôpital Franco-Musulman, Bobigny, 8 et 9 mars 1967) - SEMAINE DES HOPITAUX, Paris, PATHOLOGIE ET BIOLOGIE 1967, 15, N°21-22, novembre pp. 1059-1070 illus., tabl., graph. Bibliog. enfin d'articles. Résumés en anglais.

DREYFUS, B. Rôle probable d'un facteur héréditaire dans le déterminisme de certaines anémies hémolytiques par auto-anticorps. NOUVELLE REVUE FRANÇAISE D'HEMATOLOGIE, Paris 1964, N°5, septembre-octobre pp. 669-690 tabl. Bibliog. pp. 685-690 (116) Résumé en anglais.

ELIACHAR, E. (et al.) Anémie hémolytique aigüe par auto-anticorps de type mixte suivie de guérison. SEMAINE DES HOPITAUX, Paris, ANNALES DE PEDIATRIE. 1968, 44, N° 26-27, juin juillet pp. 1822 p. 482 - 1824/P.484 Bibliog. p. 1824/P.484 Résumé en anglais, allemand et espagnol

ENGLEFRIET C.P. (et al.) Autoimmune haemolytic anaemias. 1-Serologica studies with pure anti-immunoglobulin reagents. CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY, Oxford 1968, 3, N°7, september pp. 605-614 tabl. Bibliog. p. 614.

EVANS R.S. ; TURNER, E. et BINGHAM, M. Studies with radioiodinated cold agglutinins of ten patients. AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE New York 1965, 38, N°3 March pp. 378 - 395 tabl. , graph. Bibliog. pp. 394 - 395 (38).

BARBIN S. et MASTELLA, G. Contributo allo studio delle anemie emolitiche auto immuni della prima infanzia. HAEMATOLOGICA, Pavia 1964, 49, N° 4 pp. 293-314 tabl. pl. (tabl.) Bibliog. pp. 310 - 312 Resuma en français, anglais, allemand.

GASSER, C. Auto-immun-hämolytische Anämie und Verwandte Krankheitsbilder. ARCHIVO ITALIANO DI PEDIATRIA E PUERICOLTURA, Bologna 1960, 20, N°6 pp 403-406.

GENTILI, A. et GELLI G. - Anemie emolitiche acquisite autoimmuni e sindromi associate nell'infanzia (Sindromie autoimmuno-ematologiche). MINERVA PEDIATRICA, Torino 1957, 9, N° 41, 13 ottobre pp.1088 - 1098 graph. Bibliog. p. 1098 Résumé en français, anglais, allemand, espagnol.

GERMAIN, D. (et al.) - Anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds chez un nourrisson de trois mois (Revêtement érythrocytaire non gammaglobulinique puis mixte). (In journées 16è du nouveau né, de prématuré et du nourrisson Paris, 18-19 octobre 1965) - MEDECINE INFANTILE, Paris 1965, 72, N°7 , aout septembre pp. 501-505 tabl. Bibliog. p. 505.

GIRAUD, P. (et al.) Les épreuves au radiochrome dans les anémies hémolytiques de l'enfant - MARSEILLE MEDICAL 1964, 101, N° 2 pp. 77-82 tabl., graph.

GIRAUD, P. (et al.) - Intérêt de l'épreuve de captation splénique du radiochrome dans les anémies hémolytiques de l'enfant. - PEDIATRIE, Lyon 1965, 20, N°3 avril-mai pp. 253-261 graph. Bibliog. pp. 260-261.

GITHENS J. H. et HATHAWAY W.E. - Autoimmune hemolytic anemia and the syndrome of hemolytic anemia, thrombocytopenia and nephropathy. - PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA, Philadelphia (Pa.) 1962, 9, N°3, August (N° Spécial) pp 619 - 634 tabl. Bibliog. pp. 631-634 - (91).

HEMOLYTIC anaemia (12 communications). CONGRES (7 è) de la Société européenne d'hématologie. Londres, 1959. Comptes-rendus. Bâle, Karger, 1960 - Part 2 pp. 1077-1123 illus.,tabl., graph. Bibliog. en fin de communications.

HARLEY J.D. - Haemolytic determinants : a review. AUSTRALIAN ANNALS OF MEDECINE Sydney 1965, 14, N°2, May pp 172-179 illus., graph. Bibliog. pp. 178-179.

HELYER B.J. et HOWIE J.B. - Spontaneous auto-immune disease in NZB/BL mice BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, Chicago 1963, N°2 April pp. 119-131 pl. (illus.) tabl. , graph. Bibliog. p. 131.

HEMMELER, G. Indications de la splénectomie dans les hémopathies immunologiques PRAXIS, Bern 1964, 53, N°28, 16 Juli pp. 954-956 graph. Bibliog. p. 956.

HEMOLYTIC and hypochromic anemia and elevated cold agglutinin titer in a seven-year-old child. JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION (The), Chicago 1958 168, N°8, October 25 pp. 1013-1018 illus., tabl. Bibliog. p. 1018.

HORSTMANN W. ; SCHUBOTHE H. et KUNZER W. - Autoimmunhämolytische Anämie im Säuglingsalter in Begleitung einer Hepatitis. KLINISCHE WOCHENSCHRIFT, Berlin 1967 45, N°16, 15, März pp. 288-292 illus., graph. Bibliog. p. 292 - Résumé en anglais.

HITZIG W.H. et MASSINO, L. Treatment of autoimmune hemolytic anemia in children with azathioprine (Imuran) - BLOOD, New York, 1966, 28, N°6, December pp. 849 - 850 graph. Bibliog. pp. 849-850 Résumé en interlingua.

HORVENO (et al) - L'anémie hémolytique par auto-anticorps du nourrisson (A propos d'un cas personnel) - LE NOURRISSON, Paris 1958, 46, N°1 Janvier-février pp. 6 - 30 tabl., graph. Bibliog. pp. 28 - 30.

IAFUSCO, F. et BUFFA V. - Anemia emolitica autoimmune in un neonato - PEDIATRIA Napoli 1962, 70, N°6 pp. 1256 -1264 Bibliog. p. 1263 - Résumés en français, anglais, allemand et espagnol.

IMMUNOPATHOLOGY in childhood . Immunopathologie de l'enfance par R.T. Smith (et al.) CONGRES (XIe) international de Pédiatrie. Tokyo, Novembre 1965. Tokyo, University of Tockyo Press 1965. Group Panel discussions (9) pp. 133-138.

KARAKLIS, A. (et al.) Thymectomy in an infant with autoimmune haemolytic anaemia. LANCET, London 1964, 2, N° 7363, 10 october pp. 778-780 graph. Bibliog. p. 780.

LA GRUTTA, A. et FONTI, F.E. - L'anemia emolitica acquisita autoimmune Contributo casistico - PEDIATRIA, Napoli 1965, 73, N°5 pp 878-907 illus., tabl., Bibliog. pp. 905-906 Résumé en français, anglais, allemand, espagnol.

LEVRAT, M. ; TRUCHOT R. et TISSOT A. - A propos d'un cas de maladie de Marchiafava-Micheli - LYON MEDICAL 1964, 212, N°50, 13 décembre pp. 1483-1490 bibliog. p. 1490.

LUAN ENG D.I. et PILLAY R.P. - Idiopathic auto-immune haemolytic anaemia in Malaya - ACTA HAEMATOLOGICA, Basel 1964, 31, N°5 May pp. 282-288 3 références p. 288 Résumé en français et allemand.

MALAGUZZI VALERI O. ; PIERO G. di et CARAPELLA E. - Considerazioni su il caso di anemia emolitica autoimmune in età pediatrica. RIVISTA DELL'ISTITUTO SIEROTERA PICO ITALIANO, Napoli 1964, 39, N° 1 gennaio-febbraio pp. 215-217 tabl.

NANTERO M.E. ; PIQUEREZ C. et PEREIRA DE CABO T. - Anemia hemolitica aguda tipo Lederer. ARCHIVOS DE PEDIATRIA DEL URUGAY, Montevideo 1963, 34, N°6, junio pp. 338 - 346.

MASSIMO L. ; COTTAFAVA F. et MORI P.G. Sperimentazione terapeutica dell' azathioprine (Imuran) in alcune malattie immunologiche nel bambino. MINERVA PEDIATRICA, Torino 1966, 18, N°34, 10 novembre pp. 2010-2022 Bibliog. pp. 2021-2022 (47) Résumé en anglais pp. LXIII-LXIV.

NERI M. ; POTOTSHING C. et MAIOLO A.T. - L'anemia emolitica da autoanticorpi nella prima infanzia. Presentazione di un caso. MINERVA PEDIATRICA. Torino 1960, 12, N° 23-24 , 16 giugno pp. 656 - 666 tabl. graph. Bibliog. pp. 665 666 Résumé en français, anglais, allemand et espagnol.

NEIMANN, N. (et al.) - L'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps chez le nourrisson - Archives Françaises de Pédiatrie, Paris 1956, 13, N°3 pp 247-256 tabl. Bibliog. pp. 255-256.

NIGRO N.; LANGE M.M. - Considerazioni su alcuni casi di anemia immunologica idiopatica nell'infanzia - RIVISTA DELL' ISTITUTO SIEROTERAPICO ITALIANO, Napoli 1964, 39, N°1, gennaio-febbraio Bibliog. pp. 214-215.

ORLANDUCCI, Joseph - Maladie hémolytique perinatale et anémies immunologiques par auto-anticorps. Paris Dactylo-Sorbonne 1958 74 p. 24 cm. Bibliog. pp. 63 73 Thèse - Paris - Faculté de Médecine , 1959, N° 960 Texte ronéotypé recto-verso.

ORSINI A. (et al.) Anémie hémolytique par auto-anticorps chez un nourrisson Pédiatrie, Lyon 1965, 20, N°7 , octobre novembre pp. 865-869.

OSKI, F A. et ABELSON N.M. Autoimmune hemolytic anemia in an infant. Report of a case treated unsuccessfully with thymectomy-Journal of Pediatrics, St. Louis 1965, 67, N°5, November pp. 752-758 tabl., graph. Bibliog. pp. 757-758.

PIROFSKY B. (et al.) - Hemolytic anemia complicating aortic-valve surgery. An auto-immune syndrome. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, Boston 1965, 272, N°5 february 4 pp. 235-239 tabl. Bibliog. p. 239.

PIROFSKY B. - Hereditary aspects of autoimmune hemolytic anemia ; A retrospective analysis . VOX SANGUINIS, Bâle 1968, 14, N°5 pp. 334 tabl. Bibliog. pp. 345-347 (33).

RITZ N.D. et HABER A. - Autoimmune hemolytic anemia in a 6-week old child Journal of Pediatrics, St. Louis 1962, 61, N°6 December pp. 904-910 tabl., graph. Bibliog. p. 910.

ROBBINS J.B. ; SKINNER R.G. et PEARSON H.A. - Autoimmune hemolytic anemia in a child with congenital X-linked hypogammaglobulinemia. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, Boston 1969, 280, N°2, January 9 pp. 75-79 tabl., graph. Bibliog. pp. 78-79 (35).

ROGET J. ; BEAUDOING A. et JOBERT - Un cas d'anémie hémolytique par auto-anticorps chez un nourrisson de 14 mois. Echec de toutes les thérapeutiques PEDIATRIE, Lyon 1959, 14, N°5, pp. 530-536 tabl., graph. Bibliog. pp. 535-536.

ROYAL SOCIETY OF MEDICINE, London - Immunosuppressive drugs in the treatment of auto-immune haemolytic anaemia. By S.M. Worlledge (et al.) (Section of clinical Immunology and Allergy with Section of Experimental Medicine and Therapeutics. Meeting, April 29, 1968 : Autoimmune haemolytic anaemia. PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE, London 1968, 61 N°12, December pp. 1312-1315 bl., graph. Bibliog. p. 1315.

ROYAL SOCIETY OF MEDICINE, London - Autoimmune haemolytic anaemia (Section of Clinical Immunology and Allergy with Section of Experimental Medicine and Therapeutics. Meeting, April 29, 1968) - PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE London. 1968, 61, N°12 December pp. 1307-1316 tabl., graph. Bibliog. en fin de communications.

RUMJANTSEV V.N. - (A case of acquired auto-immune hemolytic anemia in a 13 1/2 year old girl) - PEDIATRIJA, Moskva 1961, N°9 pp. 73-76 grap. Texte en russe.

SALMON C. - La spécificité des auto-anticorps d'anémie hémolytique acquise REVUE FRANÇAISE D'ETUDES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES, Paris 1964, 9 n°5, mai pp. 532-540 tabl. Bibliog. pp. 539-540 (35) Résumé en anglais.

SALMON C. (et al.) - Autoanticorps à spécificités multiples, anti-HI, anti AI anti BI, dans certains éluats d'anémie hémolytique. - REVUE FRANÇAISE D'ETUDES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES Paris, 1965, 10, N°5, mai pp. 522-525 tabl. Bibliog. p. 525.

SALMON C. (et al.) - Formation spontanée et simultanée d'auto et d'iso anticorps spécifiques du système Rh, avec anémie hémolytique acquise. - SEMAINE DES HOPI-
taux Paris ANNALES DE PEDIATRIE 1964, 40, N° 6/2, 2 février pp. 327 - P. 79 -
331/P.83 tabl. Bibliog. p. 331/P.83.

SANFORD, H.N. - The hemolytic anemias of infancy and childhood. PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA, Philadelphia 1962, 9, N°2, May pp. 443-465 Bibliog. en fin d'articles.

SCHETTINI F. ; FRANCESCO, L. di et COLETTA A. - Rilievi Clinici, sierologici e terapeutici in cinque casi di anemia emolitica autoimmune in lattanti. PEDIATRIA, Napoli 1960, 68, N°6, 15 dicembre pp. 1088-1098 tabl. Bibliog. pp. 1097 1098 Résumés en français, anglais, allemand, espagnol.

SIGNIFICATION DES auto-anticorps en pathologie : Maladies par auto-anticorps et maladies avec auto-anticorps. PRESSE MEDICALE, Paris 1966, 74, N°19, 16 avril pp. 963-964.

STAUB, E. et SACHTLEBEN P. - Autoaggressive Antikörper bei AntiKörper mangelsyndrom - MONATSSCHRIFT FÜR KINDERHEILKUNDE, Berlin 1967, 115, N°8, August p. 453 tabl. 1967, 115, N°10, Oktober pp. 527-531 illus. tabl., graph. Bibliog. p. 531 (49).

SYMPOSIUM on haemolytic disorders in childhood - ACTA PAEDIATRICA, Uppsala 1961, 50, N°6 pp. 629-650 tabl. , graph., illus. Bibliog. pp. 647 - 650.

TATTERSALL, M.H.N. - Thrombocytopenic purpura in patient with autoimmune haemolytic anaemia, successfully treated with mercaptopurine - BRITISH MEDICAL JOURNAL, London 1967, 3, N° 5557, July 8 pp. 93-94 graph. Bibliog. p. 94.

VAUGHAN J. H. ; BARNETT E.V. et LEDDY J.P. - Autosensitivity diseases. Immunologic and pathogenetic concepts in lupus erythematosus , rheumatoid arthritis and hemolytic anemia (to be concluded) - NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, Boston, 1966, 275, N° 25 + 26 December 22 pp. 1426-1432 tabl. Bibliog. pp. 1430 1432 (65) ; N° 26 : december 29 pp. 1486 - 1494. grap h Bibliog. pp. 1492-1494.

VENTO R. et LOIODICE G. - Su un caso di anemia emolitica cronica autoimmune "idiopatica" con reazione leucemoide - MINERVA PEDIATRICA , Torino 1963, 15, N°23 24, 16 giugno pp. 707-716 illus., graph. Bibliog. pp. 715 - 716 Résumés en français, anglais, allemand et espagnol.

VERAS, Solon et MANIOS, S. - Anémie hémolytique par auto-immunisation ayant présenté dans son évolution une aplasie érythroblastique aigüe - ARCHIVES FRANÇAISES DE PEDIATRIE 1965, 13, N° 10 (5p.) - SANCAR KB clb n°1.

VERGER, P. et MOULINIER - Anémie hémolytique du nourrisson avec auto-anticorps Trois observations nouvelles. ARCHIVES FRANÇAISES DE PEDIATRIE, Paris, 1957 14, N°6 pp. 606-614 Bibliog. p. 614.

WASASTJERNA C. (Auto-immune diseases) - NORDISK MEDICIN, Stockholm 1960, 63 N°1 pp. 1-5 illus. Bibliog. p. 5 - Texte en finlandais - Résumé en anglais.

